Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

EINFLUSS VON α- UND ß-REZEPTORENBLOCKADE AUF DEN GLYKOGENSTOFFWECHSEL VON LEBER, HERZ- UND SKELETTMUSKULATUR BEI EXPERIMENTELL INDUZIERTEM STRESS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Heinz Oberst

aus Schweinfurt

Würzburg, den 26. Mai 1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

EINFLUSS VON α- UND ß-REZEPTORENBLOCKADE AUF DEN GLYKOGENSTOFFWECHSEL VON LEBER, HERZ- UND SKELETTMUSKULATUR BEI EXPERIMENTELL INDUZIERTEM STRESS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl-Heinz Oberst

aus Schweinfurt

Würzburg, den 26. Mai 1982

Referent:	Professor Dr.med. A. Heidland
Korreferent:	Professor Dr.med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr.med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	3
2.1.	Versuchsaufbau	3
2.1.1.	Versuchstiere	3
2.1.2.	Pharmaka und Applikationsmodus	3
2.1.3.	Streß	3
2.1.4.	Narkose, Blut- und Organentnahme	3
2.2.	Bestimmungsmethoden	4
2.2.1.	Herstellung des Rohextraktes	4
2.2.2.	Phosphorylase-Bestimmung nach Stalmans und Hers (1975)	4
2.2.3.	Glykogensynthetase-Aktivitätstest nach Thomas et al. (1968)	5
2.2.4.	Glykogen-Bestimmung	6
2.2.5.	Gesamtkohlenhydrat-Bestimmung nach Montgomery (1957)	7
2.2.6.	Protein-Bestimmung nach Lowry et al. (1951)	8
2.2.7.	Glucose-Bestimmung	8
2.2.8.	Laktat-, Pyruvat- und α-Ketoglutarat-Bestimmung nach Bergmeyer (1974)	9
3.	ERGEBNISSE	11
3.1.	Herzmuskel	11
3.1.1.	Kohlenhydrate	11
3.1.1.1.	Glykogen	11
3.1.1.2.	Gesamtkohlenhydratgehalt	11
3.1.2.	Phosphorylase	12
3.1.2.1.	Gesamtphosphorylase	12
3.1.2.2.	Phosphorylase a	13
3.1.3.	Glykogensynthetase	14
3.1.3.1.	Gesamtglykogensynthetase	14
3.1.3.2.	Glykogensynthetase I	14
3.2.	Skelettmuskel	15
3.2.1.	Kohlenhydrate	15
3.2.1.1.	Glykogen	15
3.2.1.2.	Gesamtkohlenhydratgehalt	15

Seite

3.2.2.	Phosphorylase	16
3.2.2.1.	Gesamtphosphorylase	16
3.2.2.2.	Phosphorylase a	17
3.2.3.	Glykogensynthetase	18
3.2.3.1.	Gesamtglykogensynthetase	18
3.2.3.2.	Glykogensynthetase I	18
3.3.	Leber	19
3.3.1.	Kohlenhydrate	19
3.3.1.1.	Glykogen	19
3.3.1.2.	Gesamtkohlenhydratgehalt	19
3.3.2.	Phosphorylase	20
3.3.2.1.	Gesamtphosphorylase	20
3.3.2.2.	Phosphorylase a	21
3.3.3.	Glykogensynthetase	21
3.3.3.1.	Gesamtglykogensynthetase	21
3.3.3.2.	Glykogensynthetase I	22
3.4.	Blut	22
3.4.1.	Glucose	22
3.4.2.	Laktat	22
3.4.3.	Pyruvat	23
3.4.4.	α-Ketoglutarat	23
3.5.	Vergleich der Inkubationslösungen bei der Phosphorylase-Bestimmung	23
4.	DISKUSSION	25
5.	ZUSAMMENFASSUNG	33
6.	TABELLEN	35
LITERATURVERZEICHNIS		I - XI

Abkürzungen

AGS	:	Aminoglycosidase
AMP	:	Adenosin-monophosphat
ANSA	:	1-Amino-2-hydroxynaphthalinsulfonsäure-(4)
BSA	:	Rinderserumalbumin
EDTA	:	Äthylendiamin-tetraessigsäure
HEPES	:	2-[4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazinyl-(1)]-äthan-sulfonsäure
GLDH	:	L-Glutamin-Dehydrogenase
LDH	:	Lactat-Dehydrogenase
NAD	:	Nicotinamid-adenin-dinucleotid freie Säure
NADH	:	ß-Nicotinamid-adenin-dinucleotid, reduzierte Form
TCA	:	Trichloressigsäure
Tris	:	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
UDP	:	Urindin-diphosphat
SDS	:	Natriumdodecylsulfat

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0031

1. EINLEITUNG

Bereits 1948 formulierte Ahlquist das Konzept der adrenergen α- und ß-Rezeptoren. Zu diesem Zeitpunkt waren α-Rezeptoren-Blocker zwar schon bekannt, aber erst zehn Jahre später beschrieben Moran und Perkins (1958) als ersten ß-Rezeptoren-Blocker Dichlorisoprenalin. Mayer et al. berichten 1961 in einer Studie, daß die Stimulierung der Glykogenolyse unter Katecholamineinwirkung infolge Aktivierung der Phosphorylase zwar wohlbekannt sei, Versuche mit Dichlorisoprenalin jedoch zu einem solch bunten Bild von Ergebnissen führten, daß daraus keine Rückschlüsse über den Wirkungsmechanismus gezogen werden könnten.

Nachfolgende Arbeiten, die den Einfluß der α- und ß-Rezeptoren-vermittelten Stimulierung der Glykogenolyse im Leberparenchym erforschten, führten Newton und Hornbrook 1972 zu der Annahme eines ß-Rezeptor-abhängigen Mechanismus. Hingegen schlugen Sherline et al. (1972) zwei Mechanismen vor, von denen einer ß-Rezeptoren-vermittelt sein soll und über den intrazellulären Anstieg von cyclo-AMP die kaskadenförmige Aktivierung der Phosphorylase bewirkt, während der andere durch α-Rezeptoren vermittelt cyclo-AMP-unabhängig sein soll. Weitere Studien der α-adrenergen Stimulierung zeigen, daß die Aktivierung der Phosphorylase weder cyclo-AMP noch die cyclo-AMP-abhängige Proteinkinase einbezieht, sondern nur von Kalziumionen abhängig ist, die die Phosphorylase-Kinase direkt aktivieren (Hutson et al., 1976; Cherrington et al., 1976; Blackmore et al., 1978).

Auch am Skelettmuskel scheinen zwei unterschiedliche Reaktionswege zu existieren, da sowohl Epinephrin als auch elektrische Stimulation die Aktivität der Phosphorylase a ansteigen läßt, cyclo-AMP jedoch nur unter Epinephrin-Einfluß erhöht ist (Posner et al., 1965; Drummond et al., 1969). Auch hierbei umgehen Kalziumionen die cyclo-AMP-

abhängige Proteinkinase, indem sie direkt die Phosphorylase-Kinase stimulieren (Larner, 1976). Ebenso bewirkt eine Blockade der ß-Rezeptoren mit Propranolol zwar die Hemmung Epinephrin- oder Isoproterenol-induzierter Glykogenolyse, ändert jedoch nichts an der Glykogenabnahme des arbeitenden Muskels (Chapler, 1972; Gross et al., 1976; Gross et al., 1978).

Die Herzmuskulatur weist eine ähnliche Problematik auf: Nachdem man zunächst durch Epinephrin ausgelöste Effekte mit ß-Rezeptoren-Blockern aufheben konnte (Hammermeister et al., 1965; Williams und Mayer, 1966), nehmen Dobson und Mayer 1973 für die Glykogenolyse verschiedene Mechanismen an, da ß-Blockade zwar die Phosphorylase-Kaskade am ischämischen Herzen hemmen kann, nicht jedoch den Phosphorylase-Anstieg in der Anoxie.

Ziel dieser Arbeit war, durch zeitlich unterschiedliche Applikation von Nadolol bzw. Phenoxybenzamin die Wirkung von α- oder ß-Rezeptoren-Blockade auf den Glykogenstoffwechsel von Leber, Herz- und Skelettmuskel unter endogener (streßinduzierter) Katecholaminausschüttung zu beleuchten.

2. METHODIK

2.1. Versuchsaufbau

2.1.1. Versuchstiere

Die Ergebnisse wurden anhand weiblicher Wistar-Ratten, Gewicht zwischen 180 und 220 Gramm, gewonnen. Die Ernährung bestand aus Wasser und Altromin 1324 (Fa. Altrogge) ad libitum. Jeweils sechs Tiere bildeten eine Versuchsgruppe.

2.1.2. Pharmaka und Applikationsmodus

Der ß-Rezeptoren-Blocker Nadolol (1 mg/ml) oder 0,9 %ige NaCl-Lösung wurden je nach Versuchsreihe 1 Stunde oder 1, 25 und 49 Stunden vor Streßbeginn intraperitoneal (1 ml/kg Körpergewicht) appliziert.
Auch der α-Blocker Phenoxybenzamin (80 µg/ml 0,9 % NaCl) wurde 1, 13, 25, 37 und 49 Stunden vor Streßbeginn intraperitoneal (1 ml/kg Körpergewicht) injiziert.

2.1.3. Streß

Die Versuchstiere wurden mit Hilfe eines röhrenförmigen Käfigs, der nur äußerst minimale Bewegungsmöglichkeiten bot, einem 1- oder 5-stündigen Inaktivitätsstreß ausgesetzt. Zusätzlich wurde bei 3 Gruppen durch Applikation von 1 ml Formalin in den Musculus quadriceps unmittelbar vor Beginn des Inaktivitätsstreßes noch ein Schmerzreiz gesetzt.

2.1.4. Narkose, Blut- und Organentnahme

Am Ende der Streßzeit wurde den Tieren sofort eine Dosis von 0,3 ml Nembutal (Fa. Abbott) intraperitoneal injiziert. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden ca. 1 ml Blut aus der

Aorta entnommen, daran anschließend der Musculus quadriceps, das Herz und ein Teil der Leber entfernt und in flüssigem Stickstoff tiefgekühlt. Das Blut wurde sofort enteiweißt und die Organe bis zur anschließenden Herstellung des Rohextraktes auf Eis aufbewahrt.

2.2. Bestimmungsmethoden

2.2.1. Herstellung des Rohextraktes

Zunächst wird das Organ gewogen und mit der 2,5-fachen Menge EDTA (4 mmol, pH 7,0) versetzt, anschließend ca. 15 Sekunden homogenisiert und sodann in einer Kühlzentrifuge 10 Minuten bei 15 000 rpm zentrifugiert. Sämtliche Schritte erfolgen bei 0^{o} C. Der so gewonnene Überstand dient als Rohextrakt.

2.2.2. Phosphorylase-Bestimmung nach Stalmans und Hers (1975)

Lösungen:

Glycylglycin-Puffer (pH 7,4):	50 mM Glycylglycin 0,1 % BSA
Inkubationslösung 1 (pH 6,8):	1 % Glykogen, AMP-frei 50 mM Glucose-1-Phosphat 0,1 M Natriummaleat 2,5 mM EDTA
Inkubationslösung 2 (pH 6,8):	Inkubationslösung 1 + 0,15 M NaF
Inkubationslösung 3 (pH 6,8):	Inkubationslösung 1 + 1 mM AMP
Inkubationslösung 4 (pH 6,8):	Inkubationslösung 1 + 0,5 M Na_2SO_4
Inkubationslösung 5 (pH 6,8):	Inkubationslösung 1 + 0,15 M NaF 1 mM AMP 0,5 M Na_2SO_4

Stop-Reagenz: 2 l Aqua dest. + 7,5 g Ammoniumheptamolybdat +
2,7 ml SDS 10 % +
42 ml H_2SO_4 (konzentriert)
Aqua dest. ad 2 700 ml

ANSA: 148,7 g $NaHSO_3$
5 g Na_2SO_3
2,5 g ANSA
Aqua dest. ad 4 000 ml

Durchführung:

1) Der Rohextrakt wird mit Glycylglycin-Puffer bei 0^o C 1 : 9 verdünnt (250 µl : 2,25 ml).
2) Der verdünnte Rohextrakt wird mit Inkubationslösung 1 (2, 3, 4, 5) im Verhältnis 1 : 1 gut durchmischt und im Wasserbad bei 30^o C inkubiert.
3) Nach 10 Minuten wird eine Probe zu 200 µl entnommen und die Reaktion mit 4,5 ml Stop-Reagenz beendet.
4) Nachdem die Proben geschüttelt wurden, wird der Niederschlag bei 5 000 rpm 4 Minuten lang zentrifugiert und der Überstand anschließend dekantiert.
5) Nach Zugabe von 250 µl ANSA zum Überstand wird nach 30 Minuten die Extinktion bei 578 nm gegen den Leerwert (0,2 ml H_2O; 4,5 ml Stop-Reagenz; 0,25 ml ANSA) gemessen. Als Standard dienen 0,1 ml Phosphorstandard (= 160 nMol); 0,1 ml H_2O; 4,5 ml Stop-Reagenz und 0,25 ml ANSA.

2.2.3. Glykogensynthetase-Aktivitätstest nach Thomas et al. (1968)

Reagenzien:

Stammlösung I (pH 7,6): 4 ml 10 % Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl
0,0125 M EDTA
0,156 M $MgCl_2$
2 ml Aqua dest.

Stammlösung D + I (pH 7,6): 4 ml 10 % Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl
0,0125 M EDTA
0,156 M $MgCl_2$
2 ml 0,0625 M Glucose-6-Phosphat

Isotopenlösung: 3,75 mM ^{3}H-UDP-Glucose
(21,2 mg UDP-Glucose auf 10 ml Aqua dest. + 0,1 ml ^{3}H-UDP-Glucose)

Durchführung:

1) Präinkubation: 25 µl Rohextrakt werden mit 10 µl Stammlösung I bzw. D + I 5 Minuten lang präinkubiert.
2) Nach Zugabe von 50 µl Isotopenlösung inkubiert man 6 Minuten lang bei 30° C.
3) Sodann trägt man mittels einer Pipette 50 µl auf Whatman-Filterplättchen auf. Als Standard verwendet man 50 µl der Isotopenlösung.
4) Die kurz angetrockneten Plättchen gibt man für mindestens 30 Minuten in eine 66 %ige Äthanol-Lösung, anschließend für nochmals mindestens 15 Minuten in eine frische 66 %ige Äthanol-Lösung. Danach wäscht man die Plättchen 5 Minuten in Aceton-Lösung.
5) Die Plättchen werden in Szintillationsgläschen gegeben. Nachdem sie getrocknet sind, werden sie mit 5 ml Szintillationslösung (Rotiszint 11, Fa. Roth) versetzt und die Aktivität 2 Minuten lang im Counter Isocap 300 (Fa. Searle) gezählt.

2.2.4. Glykogen-Bestimmung

Reagenzien:

Trichloressigsäure (TCA) 10 %
Äthanol 96 %, unvergällt
AGS-Lösung: 4 mg Aminoglycosidase gelöst in 5 ml Acetat-Puffer 50 mM, pH 4,8

Reaktionslösung des Merckotest 3389:

0,12 mol/l Phosphatpuffer, pH 7,6
0,15 mol/l NaCl
10 kU/l Glucose-Dehydrogenase
0,21 kU/l Mutarotase
2,2 mmol/l NAD

Durchführung:

1) Der Rohextrakt wird mit TCA-Lösung im Verhältnis 1 : 1 in vorgekühlte Plastikreagenzgläser gegeben, durchmischt, 10 Minuten bei 0^{o} C inkubiert und anschließend 10 Minuten bei 3 000 rpm zentrifugiert.
2) 0,9 ml des Rohextrakt/TCA-Gemisches (bzw. eine Verdünnung) werden mit 2,0 ml Äthanol (Temperatur: 0^{o} C) in Glasreagenzgläsern vermischt, 15 Minuten bei 0^{o} C inkubiert und sodann 5 Minuten mit 5 000 rpm zentrifugiert. Man verwirft den Überstand sofort und läßt die Glasröhrchen austrocknen.
3) Nun gibt man 0,5 ml der AGS-Lösung zu und inkubiert 30 Minuten bei 50^{o} C. Danach versetzt man mit 2,0 ml der Reaktionslösung des Merckotest 3389 und mißt nach 10 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur die Extinktion bei 334 nm gegen den Leerwert. Als Standard verwendet man eine Verdünnungsreihe der Glykogenstandardlösung (1 mg/ml), die man wie die Proben behandelt.

2.2.5. Gesamtkohlenhydrat-Bestimmung nach Montgomery (1957)

Reagenzien: Phenol 40 %
H_2SO_4 (konzentriert)

Durchführung:

1) 20 µl des Rohextrakt/TCA-Gemisches (Herstellung s. Glykogen-Bestimmung) werden mit 2,0 ml Aqua dest. versetzt und geschüttelt.
2) Man pipettiert zunächst 200 µl Phenol, sodann 5,0 ml der H_2SO_4 zu, schüttelt und liest nach 30 Minuten Inku-

bation bei Raumtemperatur die Extinktion bei 492 nm gegen den Leerwert ab. Eine Verdünnungsreihe des Glykogenstandards (1 mg/ml), behandelt wie unter 2. beschrieben, dient als Standard.

2.2.6. Protein-Bestimmung nach Lowry et al. (1951)

Reagenzien:

Lösung A: 2 % Na_2CO_3 in 0,1 N NaOH
Lösung B: 0,5 % $CuSO_4$ x 5 H_2O
Lösung C: 1 % Na-K-Tartrat
Lösung D: 48 ml Lösung A werden gut mit 1 ml Lösung C vermischt, anschließend Zugabe von 1 ml Lösung B
Lösung E: Folin-Reagenz, im Verhältnis 1 : 1 mit Aqua dest. gemischt
BSA-Lösung: 1 mg Rinderserumalbumin/ml Aqua dest.

Durchführung:

1) 20 (Leber: 10) µl Rohextrakt werden mit 1,98 (1,99) ml Aqua dest. verdünnt.
2) 2,5 ml der Lösung D und 0,25 ml des verdünnten Rohextraktes werden vermischt.
3) Nach genau 10 Minuten bei Raumtemperatur gibt man 0,25 ml Lösung E zu und mißt nach weiteren 10 Minuten bei Raumtemperatur die Extinktion bei 578 nm gegen den Leerwert. Als Standard stellt man eine Verdünnungsreihe der BSA-Lösung her, mit der man wie unter 2. und 3. beschrieben vorgeht.

2.2.7. Glucose-Bestimmung

Zur Glucose-Bestimmung wird der Merckotest 3393 verwendet, der auf dem Glucose-Dehydrogenase-Prinzip beruht.

2.2.8. Laktat-, Pyruvat- und α-Ketoglutarat-Bestimmung nach Bergmeyer (1974)

Reagenzien:

$HClO_4$ 30 %

KOH/P_i-Lösung:	KOH gepuffert mit KH_2PO_4	
Medium Laktat:	Glycin-Hydrazin-Puffer pH 9,0	750 - 650 µl
	NAD (100 mg/5 ml Aqua dest.)	250 - 150 µl
	Aqua dest. ad	900 µl
Medium Pyruvat:	0,25 m HEPES-Puffer pH 7,4	400 - 500 µl
	NADH (20 mg NADH; 2,6 ml Aqua dest.; 0,2 ml 1-M $NaHCO_3$)	30 - 40 µl
	Aqua dest. ad	700 µl

LDH: Laktat-Dehydrogenase (Fa. Merck) : Aqua dest. = 1 : 9

GLDH: L-Glutamin Dehydrogenase (Fa. Sigma) : Aqua dest. = 1 : 4

Durchführung:

1) 0,1 ml $HClO_4$ werden mit 0,5 ml Vollblut nach der Blutentnahme in Eppendorfgefäßen gemischt und auf Eis aufbewahrt.
2) Die Proben werden 3 Minuten zentrifugiert und sofort wieder auf Eis gegeben. Man mißt den Überstand mit Hilfe einer Hamilton-Pipette und gibt ihn in vorgekühlte Eppendorfgefäße.
3) Nun setzt man bei 0^o C so lange KOH/P_i-Lösung in µl-Schritten zu, bis der Neutralisationspunkt erreicht ist (Kontrolle mit Spezialindikatorpapier pH 6,4 - 8,0; Fa. Merck) und zentrifugiert nochmals kurz.
4) In vorbereitete Küvetten pipettiert man nunmehr zur
   - Laktat-Bestimmung: 25 µl Probe (Blindprobe: 25 µl H_2O)
     900 µl Medium Laktat
   - Pyruvat-α-Ketoglutarat-Bestimmung: Rest des Überstandes + H_2O ad 400 µl (Blindprobe: 400 µl H_2O)
     700 µl Medium Pyruvat

5) Man mißt die Extinktion bei 334 nm (Abgleich auf 0 ohne Küvette) unter folgenden Bedingungen:

E_0: Küvetteninhalt, bereitet wie unter 4. beschrieben
E_1-Laktat: 60 Minuten nach Zugabe von 50 µl LDH
E_1-Pyruvat: 15 Minuten nach Zugabe von 10 µl LDH
E_2-α-Ketoglutarat: weitere 15 Minuten nach Zugabe von 10 µl GLDH

3. ERGEBNISSE

3.1. Herzmuskel (s. Tabelle 1)

3.1.1. Kohlenhydrate

3.1.1.1. Glykogen

Nach einstündiger Vorbehandlung weisen die Kontroll- und die Nadolol-behandelten Tiere einen nahezu identischen Glykogengehalt auf. Nach 1 Stunde Streß findet man 15,9 ± 1,68 µg/mg Prot. (NaCl) bzw. 15,7 ± 0,39 µg/mg Prot. (Nadolol), fünfstündiger Streß läßt das Glykogen um 55 bzw. 59 % auf 24,7 ± 3,34 µg/mg Prot. (NaCl) bzw. 24,9 ± 3,75 µg/mg Prot. (Nadolol) ansteigen (p jeweils $<0,05$).

Auch nach dreitägiger Vorbehandlung zeigt sich, daß die Werte nach 5 Stunden Streß (NaCl: 22,8 ± 1,93 µg/mg Prot.; Nadolol: 30,3 ± 2,45 µg/mg Prot.) deutlich höher liegen als nach 1 Stunde Streß (NaCl: 12,4 ± 1,80 µg/mg Prot.; Nadolol: 16,3 ± 3,60 µg/mg Prot.) (p jeweils $<0,01$), wobei nach 5 Stunden Streß auch ein Unterschied Kontrollgruppe - ß-geblockte Gruppe zutage tritt ($p<0,05$).

Der zusätzliche Schmerzreiz verändert die Werte nicht prinzipiell (NaCl: 22,3 ± 2,96 µg/mg Prot.; Nadolol: 32,1 ± 3,18 µg/mg Prot.; $p<0,05$).

Die dreitägige Behandlung mit Phenoxybenzamin und 5 Stunden Streß führt ebenfalls zu hohen Glykogenwerten, die jedoch auf Grund ihrer breiten Streuung gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden sind.

3.1.1.2. Gesamtkohlenhydratgehalt

Die Werte der Kontrollgruppen liegen zwischen 57,2 ± 10,3 µg/mg Prot. und 84,4 ± 11,8 µg/mg Prot., die der Nadolol-behandelten Gruppen zwischen 57,5 ± 3,64 µg/mg

Prot. und 83,3 ± 7,71 µg/mg Prot., wobei bei einstündiger Vorbehandlung der Anstieg (45 %) von 57,5 ± 3,14 µg/mg Prot. nach 1 Stunde Streß auf 83,3 ± 7,71 µg/mg Prot. nach 5 Stunden Streß auffällt ($p < 0,05$). Ein Unterschied zwischen NaCl- und Nadolol-Tieren ist nur nach 1 Stunde Vorbehandlung bei 1 Stunde Streß nachweisbar (NaCl: 80,6 ± 7,70 µg/mg Prot.; Nadolol: 57,5 ± 3,64 µg/mg Prot.; $p < 0,05$).

Der Schmerzreiz beeinflußt - ebenso wie die α-Blockade - die Ergebnisse nicht wesentlich.

3.1.2. Phosphorylase

3.1.2.1. Gesamtphosphorylase

Nach einstündiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ist die Aktivität der Phosphorylase in der Kontrollgruppe (305 ± 11,0 nMol/mg Prot. x min) genauso groß wie in der ß-geblockten Gruppe (310 ± 11,5 nMol/mg Prot. x min). Während allerdings nach 5 Stunden Streß die Kontrollgruppe ihre Aktivität um 117 % steigert (663 ± 58,0 nMol/mg Prot x min), steigt die der Nadolol-behandelten Gruppe nur um 65 % (512 ± 27,5 nMol/mg Prot. x min; p jeweils $< 0,001$), so daß nunmehr die NaCl-Gruppe eine höhere Phosphorylaseaktivität aufweist ($p < 0,05$). Nach dreitägiger Vorbehandlung liegt die NaCl-Gruppe bereits nach 1 Stunde Streß auf einem deutlich höheren Niveau (857 ± 21,0 nMol/mg Prot. x min) im Vergleich zur Nadololgruppe (385 ± 31,1 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,001$). Dieses Niveau vermag sie auch nach 5 Stunden Streß nicht mehr anzuheben (893 ± 26,0 nMol/mg Prot. x min), während sich unter Nadolol (675 ± 87,0 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$) wiederum eine Steigerung von 75 % ($p < 0,05$) ergibt.

Nach zusätzlichem Schmerzreiz ist ein Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht mehr vorhanden.

Die Behandlung mit Phenoxybenzamin führt sowohl mit Schmerzreiz (357 ± 10,4 nMol/mg Prot. x min) als auch ohne (326 ± 13,4 nMol/mg Prot. x min) zu niedrigeren Enzymaktivitäten (p jeweils $<0,001$), auch im Vergleich zur ß-geblockten Gruppe ($p<0,01$ bzw. $p<0,05$).

3.1.2.2. Phosphorylase a

Bei einstündiger Vorbehandlung zeigt die Kontrollgruppe (143 ± 8,86 nMol/mg Prot. x min) eine ungefähr doppelt so hohe Aktivität wie die ß-geblockte Gruppe (77,4 ± 5,14 nMol/mg Prot. x min; $p<0,001$), ein Unterschied, der nach 5 Stunden nicht mehr vorhanden ist (NaCl: 149 ± 15,5 nMol/mg Prot. x min; Nadolol: 154 ± 7,72 nMol/mg Prot. x min). Die Steigerungsrate für die Nadololgruppe beträgt hierbei 99 % ($p<0,001$).

Auch nach dreitägiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ist die Phosphorylase a - Aktivität auf höherem Niveau kaum unterschiedlich (NaCl: 191 ± 6,98 nMol/mg Prot. x min; Nadolol: 170 ± 9,84 nMol/mg Prot. x min). Nach 5 Stunden Streßdauer liegt die Nadololgruppe mit 226 ± 20,0 nMol/mg Prot. x min (Steigerung: 33 %; $p<0,05$) deutlich unter der Aktivität der NaCl-Gruppe (293 ± 12,5 nMol/mg Prot. x min; $p<0,05$) (Steigerung: 53 %; $p<0,001$).

Der Schmerzreiz hebt auch hier die Unterschiede beider Gruppen auf.

Wie bei der Gesamtphosphorylase führt α-Blockade auch bei aktivierter Phosphorylase sowohl mit Schmerzreiz (139 ± 4,57 nMol/mg Prot. x min) als auch ohne Schmerzreiz (126 ± 4,00 nMol/mg Prot. x min) zu niedrigeren Werten (p jeweils $<0,001$), auch im Vergleich zu ß-geblockten Gruppen ($p<0,01$ bzw. $p<0,001$).

3.1.3. Glykogensynthetase

3.1.3.1. Gesamtglykogensynthetase

Nach 1 Stunde Vorbehandlung und 1 Stunde Streß weist die Kontrollgruppe (10,9 ± 1,60 nMol/mg Prot x min) eine höhere Gesamtglykogensynthetase-Aktivität auf als die Nadololgruppe (6,37 ± 0,53 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$). Während nach 5 Stunden Streß die Aktivität in der Kontrollgruppe um 65 % auf 18,0 ± 2,55 nMol/mg Prot. x min ($p < 0,05$) gestiegen ist, ist die der Nadololgruppe um 102 % auf 12,9 ± 1,93 nMol/mg Prot. x min ($p < 0,01$) gestiegen, so daß kein signifikanter Unterschied mehr besteht.

Bei dreitägiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ergibt sich kein Unterschied (NaCl: 17,3 ± 2,61 nMol/mg Prot. x min; Nadolol: 20,7 ± 2,11 nMol/mg Prot. x min). Die Steigerung nach 5 Stunden Streß beträgt 53 % bei der NaCl-Gruppe (26,4 ± 3,43 nMol/mg Prot x min), 12 % bei der Nadololgruppe (23,1 ± 3,46 nMol/mg Prot. x min).

Auch unter Schmerzstreß ergibt sich keine Differenz zwischen beiden Gruppen.

Phenoxybenzamin führt unter reinem Inaktivitätsstreß zu einem niedrigeren Wert (9,60 ± 1,12 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,001$ gegenüber Kontrolle, $p < 0,01$ gegenüber Nadolol), zusätzlicher Schmerzstreß läßt diesen Unterschied verschwinden.

3.1.3.2. Glykogensynthetase I

Einstündige Vorbehandlung läßt die aktive Glykogensynthetase bei der Kontrollgruppe von 6,60 ± 0,88 nMol/mg Prot. x min um 129 % ($p < 0,01$) auf 15,1 ± 1,95 nMol/mg Prot. x min klettern, ein geringerer Anstieg bei der Nadololgruppe von 4,90 ± 0,93 nMol/mg Prot. x min um 95 % ($p < 0,05$) auf 9,56 ± 1,46 nMol/mg Prot. x min führt dazu, daß nach 5 Stunden Streß ein signifikanter Unterschied besteht ($p < 0,05$). Nach dreitägiger Vorbehandlung ändern sich die Werte nach 1 bzw. 5 Stunden Streß in beiden Gruppen nicht (NaCl: 21,7

± 2,27 bzw. 22,1 ± 4,31 nMol/mg Prot. x min; Nadolol: 16,0 ± 2,83 bzw. 15,7 ± 4,67 nMol/mg Prot. x min).

Phenoxybenzamin-Behandlung führt ohne Schmerzreiz zu niedrigeren Werten (7,46 ± 1,15 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,01$), mit Schmerzstreß ergibt sich kein Unterschied.

3.2. Skelettmuskel (s. Tab. 2)

3.2.1. Kohlenhydrate

3.2.1.1. Glykogen

Während nach 1 Stunde Vorbehandlung der Glykogengehalt sowohl unter NaCl (1 Stunde Streß: 3,93 ± 1,81 µg/mg Prot.; 5 Stunden Streß: 8,90 ± 1,55 µg/mg Prot.) als auch unter Nadolol (1 Stunde Streß: 5,80 ± 2,62 µg/mg Prot.; 5 Stunden Streß: 11,3 ± 1,84 µg/mg Prot.) mit der Streßdauer ansteigt, kann man nach dreitägiger Vorbehandlung unter NaCl einen Abfall, unter Nadolol nur einen geringen Anstieg feststellen. Bei zusätzlichem Schmerzreiz liegt der Wert der Nadololgruppe (18,3 ± 2,55 µg/mg Prot.) deutlich über dem der Kontrollgruppe (6,09 ± 1,20 µg/mg Prot.; $p < 0,01$).

Unter Phenoxybenzamin zeigt sich ohne Schmerzreiz ein höherer Gehalt (17,5 ± 2,44 µg/mg Prot.) sowohl im Vergleich zur NaCl-Gruppe (5,80 ± 2,58 µg/mg Prot.; $p < 0,01$) als auch im Vergleich zur Nadololgruppe (8,46 ± 2,62 µg/mg Prot.; $p < 0,05$). Mit Schmerzreiz jedoch liegt der Wert deutlich unter dem der Nadololgruppe ($p < 0,001$).

3.2.1.2. Gesamtkohlenhydratgehalt

Bei einstündiger Vorbehandlung bleibt der Gesamtkohlenhydratgehalt unter NaCl-Injektion konstant, während unter Nadolol ein Anstieg um 26 % von 68,4 ± 2,59 µg/mg Prot. nach 1 Stunde Streß auf 86,1 ± 5,33 µg/mg Prot. nach 5 Stunden Streß stattfindet ($p < 0,05$). Nach dreitägiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß liegt der Wert sowohl bei der

Kontrollgruppe (58,0 ± 5,73 µg/mg Prot.) als auch bei der ß-geblockten Gruppe (62,2 ± 5,24 µg/mg Prot.) niedrig, nach 5 Stunden Streß zeigt sich unter NaCl eine Steigerung um 62 % auf 94,1 ± 5,94 µg/mg Prot. ($p<0,01$), während sich unter Nadolol nur ein geringer Anstieg ergibt, so daß die NaCl-Gruppe einen signifikant höheren Wert aufweist ($p<0,01$). Unter Schmerzreiz verschwindet dieser Unterschied wieder.

Phenoxybenzamin-behandelte Tiere weisen nach 3 Tagen Vorbehandlung und 5 Stunden Inaktivitätsstreß einen niedrigeren Gehalt (74,7 ± 6,33 µg/mg Prot.) als die Kontrollgruppe auf ($p<0,05$), zusätzlicher Schmerzreiz (46,1 ± 3,31 µg/mg Prot.) läßt nur einen Unterschied zur ß-geblockten Gruppe (68,2 ± 2,01 µg/mg Prot.) erkennen ($p<0,001$).

3.2.2. Phosphorylase

3.2.2.1. Gesamtphosphorylase

Nach Vorbehandlung und Streß von jeweils 1 Stunde Dauer zeigen Kontroll- und ß-geblockte Gruppe vergleichbare Aktivitäten der Gesamtphosphorylase. Jedoch steigert sich diese nach 5 Stunden Streß bei der NaCl-Gruppe um 86 % (1 Stunde Streß: 806 ± 59,6 nMol/mg Prot. x min; 5 Stunden Streß: 1503 ± 137 nMol/mg Prot. x min; $p<0,001$), bei der Nadololgruppe um 50 % (1 Stunde Streß: 829 ± 54,7 nMol/mg Prot. x min; 5 Stunden Streß: 1247 ± 79,2 nMol/mg Prot. x min; $p<0,01$). Nach 3 Tagen Vorbehandlung befindet sich die Gesamtphosphorylase-Aktivität der Kontrollgruppe bereits nach 1 Stunde Streß auf einer höheren Ausgangsbasis (2000 ± 101 nMol/mg Prot. x min), die sich durch 5 Stunden Streß um nochmals 19 % auf 2371 ± 91,0 nMol/mg Prot. x min ($p<0,05$) steigern läßt. Die Nadololgruppe zeigt nach 1 Stunde Streß einen Wert (840 ± 74,3 nMol/mg Prot. x min) ähnlich dem bei einstündiger Vorbehandlung, dafür aber eine deutlichere Steigerung um 80 % auf 1510 ± 120 nMol/mg Prot. x min ($p<0,001$). Sowohl nach

1 als auch nach 5 Stunden Streß besitzen die Kontrollgruppen eine signifikant höhere Gesamtphosphorylase (p jeweils $<0,001$), ebenso bei zusätzlichem Schmerzreiz ($p<0,05$).

Behandlung mit Phenoxybenzamin führt mit (758 ± 28,2 nMol/mg Prot. x min) und ohne (893 ± 63,1 nMol/mg Prot. x min) Schmerzreiz zu signifikant niedrigeren Werten gegenüber der Kontrollgruppe (p jeweils $<0,001$) und der ß-geblockten Gruppe ($p<0,001$ bzw. $<0,01$).

3.2.2.2. Phosphorylase a

Während sich nach 1 Stunde Vorbehandlung sowohl bei NaCl- als auch bei Nadolol-behandelten Tieren bei nahezu gleichen Werten eine deutliche Steigerung um 236 bzw. 200 % ergibt (NaCl, 1 Stunde Streß: 190 ± 30,0 nMol/mg Prot. x min, 5 Stunden Streß: 638 ± 149 nMol/mg Prot. x min; $p<0,05$; Nadolol, 1 Stunde Streß: 203 ± 31,6 nMol/mg Prot. x min, 5 Stunden Streß: 609 ± 85,3 nMol/mg Prot. x min; $p<0,01$), steigert sich nach 3 Tagen Vorbehandlung nur noch die Kontrollgruppe (702 ± 122 nMol/mg Prot. x min) um 167 % auf 1873 ± 231 nMol/mg Prot. x min ($p<0,01$). Hingegen bleibt die ß-geblockte Gruppe unverändert (1 Stunde Streß: 494 ± 105 nMol/mg Prot. x min; 5 Stunden Streß: 520 ± 70,2 nMol/mg Prot. x min), so daß sich nach dreitägiger Vorbehandlung und 5 Stunden Inaktivitätsstreß Kontroll- und Nadololgruppe signifikant ($p<0,001$) unterscheiden. Zusätzlicher Schmerzreiz läßt diesen Unterschied verschwinden.

α-Rezeptoren-Blockade führt zu niedrigeren Phosphorylase a-Werten (ohne bzw. mit Schmerzreiz 165 ± 11,5 bzw. 165 ± 13,9 nMol/mg Prot. x min; p gegenüber Kontrolle jeweils $<0,001$).

3.2.3. Glykogensynthetase

3.2.3.1. Gesamtglykogensynthetase

Die Gesamtaktivität der Glykogensynthetase ist nach 1 Stunde Vorbehandlung und 1 Stunde Streß bei der Kontrollgruppe (17,4 ± 1,56 nMol/mg Prot. x min) größer als bei der Nadololgruppe (9,08 ± 1,47 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,01$). Nach 5 Stunden Streß sinkt der Wert der NaCl-Gruppe, der der ß-geblockten Gruppe steigt an. Nach dreitägiger Vorbehandlung steigert sich die Enzymaktivität bei der Kontrollgruppe von 17,7 ± 2,90 nMol/mg Prot. x min nach 1 Stunde Streß um 95 % auf 34,5 ± 6,35 nMol/mg Prot. x min nach 5 Stunden Streß ($p < 0,05$), während sich unter Nadolol nichts verändert.

Schmerzreiz und auch Phenoxybenzamin beeinflussen die Ergebnisse nicht wesentlich.

3.2.3.2. Glykogensynthetase I

Auch bei der aktiven Form der Glykogensynthetase zeigt sich nach 1 Stunde Vorbehandlung und 1 Stunde Streß eine höhere Aktivität bei der Kontrollgruppe (17,1 ± 2,88 nMol/mg Prot. x min) im Vergleich zur Nadololgruppe (7,45 ± 2,26 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$), die durch Absinken der NaCl-behandelten bzw. Anstieg der ß-geblockten Gruppe nach 5 Stunden Streß nicht mehr zu sehen ist. Wie bei der Gesamtglykogensynthetase steigert sich bei dreitägiger Vorbehandlung die aktive I-Form der Kontrollgruppe von 18,8 ± 3,04 nMol/mg Prot x min bei einer Stunde Streß um 93 % auf 36,2 ± 6,22 nMol/mg Prot. x min bei 5 Stunden Streß ($p < 0,05$), während sich unter Nadolol keine Veränderung ergibt, so daß die Kontrollgruppe wieder deutlich höher liegt ($p < 0,05$). Der zusätzliche Schmerzstreß läßt diesen Unterschied wieder verschwinden.

Die Verwendung von Phenoxybenzamin ergibt dem Nadolol vergleichbare Werte: nur ohne Schmerzreiz (21,7 ± 1,27 nMol/mg

Prot. x min) ist ein Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$) festzustellen.

3.3. Leber (s. Tabelle 3)

3.3.1. Kohlenhydrate

3.3.1.1. Glykogen

Nach Vorbehandlung und Streß von jeweils 1 Stunde Dauer enthält das Leberparenchym der Kontrollgruppe (23,5 ± 6,11 µg/mg Prot.) signifikant weniger Glykogen als das der ß-geblockten Gruppe (76,9 ± 8,17 µg/mg Prot.; $p < 0,001$). Während nach 5 Stunden Streß der Gehalt der Kontrollgruppe nahezu unverändert ist (25,9 ± 6,73 µg/mg Prot.), sinkt der Wert in der Nadololgruppe um 40 % (46,5 ± 5,68 µg/mg Prot.; $p < 0,05$). Trotzdem bleibt er erheblich über dem der NaCl-Gruppe ($p < 0,05$). 3 Tage Vorbehandlung und 1 Stunde Streß führen bei der Kontrollgruppe zu einem Glykogengehalt von 48,7 ± 8,94 µg/mg Prot., 5 Stunden Streß bewirken eine Senkung um 62 % auf 18,6 ± 5,18 µg/mg Prot. ($p < 0,05$). Der Wert der Nadolol-behandelten Tiere sinkt hingegen weniger stark um 25 % von 37,2 ± 4,08 µg/mg Prot. auf 27,8 ± 11,6 µg/mg Prot. Zusätzlicher Schmerzreiz bewirkt hier nochmals eine Verringerung um 50 % auf 13,9 ± 2,03 µg/mg Prot., während sich bei der Kontrollgruppe keine Änderung mehr ergibt.

Phenoxybenzamin führt zu keinem von der Kontroll- oder ß-geblockten Gruppe wesentlich verschiedenen Ergebnis.

3.3.1.2. Gesamtkohlenhydratgehalt

Nur nach einstündiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß weist die ß-geblockte Gruppe einen höheren Gesamtkohlenhydratgehalt auf (95,1 ± 4,83 µg/mg Prot. im Vergleich zu 57,2 ± 3,50 µg/mg Prot.; $p < 0,001$). Nach 5 Stunden Streß ist bei beiden Gruppen ein geringfügiger Anstieg festzu-

stellen. Nach dreitägiger Vorbehandlung liegt der Wert unter NaCl-Injektion nach 1 Stunde Streß bei 83,1 ± 11,7 µg/mg Prot., um nach 5 Stunden Streß um 35 % auf 54,3 ± 4,14 µg/mg Prot. zu sinken ($p < 0,05$), während die Nadololwerte sich praktisch nicht verändern (71,2 ± 6,09 bzw. 69,9 ± 7,80 µg/mg Prot. nach 1 bzw. 5 Stunden Streß).

Zusätzlicher Schmerzreiz und auch α-Blockade ergeben keine prinzipielle Veränderung.

3.3.2. Phosphorylase

3.3.2.1. Gesamtphosphorylase

Bei einstündiger Vorbehandlung ist die Gesamtphosphorylase-Aktivität sowohl nach 1 Stunde ($p < 0,001$) als auch nach 5 Stunden Streß ($p < 0,01$) bei der Kontrollgruppe höher als in der ß-geblockten Gruppe, obwohl die Aktivität des Enzyms in der NaCl-Gruppe um 32 % abfällt (von 94,4 ± 7,72 auf 63,9 ± 3,88 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,01$), während sie in der Nadololgruppe um 19 % ansteigt (von 38,7 ± 3,44 auf 46,0 ± 2,02 nMol/mg Prot. x min). Auch nach dreitägiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ist die Phosphorylaseaktivität der Kontrollgruppe größer (80,4 ± 9,88 nMol/mg Prot. x min im Vergleich zu 51,6 ± 6,82 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$). Während sich jedoch nach 5 Stunden Streß bei der Kontrollgruppe (74,6 ± 5,43 nMol/mg Prot. x min) keine Veränderung ergibt, steigt die Aktivität der Nadololgruppe um 62 % auf 83,7 ± 9,23 nMol/mg Prot. x min ($p < 0,05$). Nach zusätzlichem Schmerzstreß ist die Aktivität in der Kontrollgruppe wieder über der der ß-geblockten Gruppe ($p < 0,05$).

Blockiert man die adrenergen Rezeptoren mit Phenoxybenzamin, so ergeben sich sowohl ohne als auch mit Schmerzreiz deutlich niedrigere Werte sowohl gegenüber den Kontrollgruppen (p jeweils $< 0,001$) als auch gegenüber den ß-geblockten Gruppen ($p < 0,001$ bzw. 0,01).

3.3.2.2. Phosphorylase a

Es ergibt sich das gleiche Bild wie bei der Gesamtphosphorylase: Nach 1 Stunde Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ist die Phosphorylase a der Kontrollgruppe (70,1 ± 10,5 nMol/mg Prot. x min) höher als die der ß-geblockten Gruppe (40,2 ± 3,99 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$). Durch ein Absinken bei der Kontrollgruppe bzw. einen Anstieg ($p < 0,05$) bei der Nadololgruppe besteht dieser Unterschied nach 5 Stunden nicht mehr. Auch bei dreitägiger Vorbehandlung liegen die Aktivitäten jeweils in derselben Größenordnung, wobei der Anstieg um 44 % bzw. 79 % beim Vergleich 1 / 5 Stunden Streß auffällt ($p < 0,001$ bzw. $< 0,01$). Auch der Schmerzreiz erzeugt keinen Unterschied.

Demgegenüber erhält man mit Phenoxybenzamin sowohl mit als auch ohne Schmerzreiz gegenüber der Kontroll- und der Nadololgruppe niedrigere Werte (p jeweils $< 0,001$).

3.3.3. Glykogensynthetase

3.3.3.1. Gesamtglykogensynthetase

Nach 1 Stunde Vorbehandlung und 1 Stunde Streß ist die Glykogensynthetase (D + I - Form) in der Kontrollgruppe (0,966 ± 0,338 nMol/mg Prot. x min) niedriger als in der Nadololgruppe (2,41 ± 0,386 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$). Während allerdings bei ersterer nach 5 Stunden Streß ein Anstieg um 119 % auf 2,12 ± 0,273 nMol/mg Prot. x min ($p < 0,05$) zu verzeichnen ist, geht die Aktivität der ß-geblockten Gruppe um 42 % auf 1,40 ± 0,213 nMol/mg Prot. x min ($p < 0,05$) zurück. Auch dreitägige Vorbehandlung bewirkt bei der Kontrollgruppe eine Steigerung um 153 % von 1,18 ± 0,333 nMol/mg Prot. x min bei 1 Stunde Streß auf 2,98 ± 0,579 nMol/mg Prot. x min bei 5 Stunden Streß ($p < 0,05$), während die Aktivität der Nadololgruppe unverändert bleibt (1,65 ± 0,190 bzw. 1,60 ± 0,368 nMol/mg Prot. x min). Zusätzlicher Schmerzreiz jedoch kehrt die Verhältnisse um, da nunmehr die Gesamtglykogensynthetase in den ß-geblockten Tieren (2,39 ± 0,216 nMol/mg

Prot. x min) höher liegt als in der Kontrollgruppe (1,60 ± 0,189 nMol/mg Prot. x min; $p < 0,05$).

Die Behandlung mit Phenoxybenzamin erzeugt nur ohne Schmerzreiz signifikant niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

3.3.3.2. Glykogensynthetase I

Die aktive Form der Glykogensynthetase verhält sich genauso wie die Gesamtglykogensynthetase. Nach einstündiger Vorbehandlung bewirkt die Steigerung ($p < 0,05$) von 0,717 ± 0,245 nMol/mg Prot. x min bei 1 Stunde Streß auf 1,70 ± 0,205 nMol/mg Prot. x min bei 5 Stunden Streß bei der Kontrollgruppe, daß dieser Wert größer ist als der der Nadololgruppe ($p < 0,05$). Auch nach dreitägiger Vorbehandlung steigt unter NaCl-Injektion die Glykogensynthetase-I - Aktivität bei 5 Stunden Streß im Vergleich zur Aktivität nach 1 Stunde Streß an, während die Nadololwerte keine große Veränderung zeigen. Der zusätzliche Schmerzreiz führt wiederum dazu, daß die ß-geblockten Tiere eine höhere Aktivität der I - Form der Glykogensynthetase aufweisen ($p < 0,05$). Nach Phenoxybenzamin-Injektion ist nur ohne Schmerzreiz die Aktivität des Enzyms im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt ($p < 0,05$).

3.4. Blut (s. Tabelle 4)

3.4.1. Glucose

Zu keinem Zeitpunkt konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

3.4.2. Laktat

Nur nach 1 Stunde Vorbehandlung und 5 Stunden Streß zeigt sich der Blutlaktatgehalt bei der ß-geblockten Gruppe er-

höht (129 ± 9,80 nMol/ml; Kontrolle: 94,5 ± 5,88 nMol/ml; $p < 0,05$).

Auch nach dreitägiger Vorbehandlung mit dem α-Blocker Phenoxybenzamin ergibt sich nach 5 Stunden Inaktivitäts- und Schmerzstreß ein Laktatanstieg (136 ± 15,0 nMol/ml; Kontrolle: 91,9 ± 10,9 nMol/ml; $p < 0,05$).

3.4.3. Pyruvat

Blockade mit Nadolol bewirkt nur nach jeweils 1 Stunde Vorbehandlung und Streß einen Anstieg von Pyruvat (75,7 ± 4,82 nMol/ml; Kontrolle: 55,9 ± 3,14 nMol/ml; $p < 0,01$).

Phenoxybenzamin führt nach dreitägiger Vorbehandlung bei 5 Stunden Streß mit zusätzlichem Schmerzreiz zu einem höheren Wert (76,6 ± 5,45 nMol/ml) als in der Kontrollgruppe (50,1 ± 5,23 nMol/ml; $p < 0,01$) oder in der ß-geblockten Gruppe (50,0 ± 7,42 nMol/ml; $p < 0,05$).

3.4.4. α-Ketoglutarat

Nur α-Blockade zeigt nach 5 Stunden Inaktivitäts- und Schmerzreiz bei dreitägiger Vorbereitung einen niedrigeren Gehalt an α-Ketoglutarat (31,4 ± 5,03 nMol/ml) als die Kontroll- (57,8 ± 7,78 nMol/ml; $p < 0,05$) bzw. ß-geblockte Gruppe (59,4 ± 3,72 nMol/ml; $p < 0,01$).

3.5. Vergleich der Inkubationslösungen bei der Phosphorylase-Bestimmung (s. Tabelle 5)

Phosphorylase a wurde unter Verwendung der Inkubationslösung 1 (1 % Glykogen, AMP-frei; 50 mM Glucose-1-Phosphat; 0,1 M Natriummaleat; 2,5 mM EDTA; pH 6,8) bestimmt. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen, die durch Zugabe von 0,15 M NaF bzw. 0,5 M Na_2SO_4 erhalten wurden, so sieht man

bei Herz- und Skelettmuskulatur kaum Unterschiede, was bei Leberparenchym nicht so offensichtlich ist.

Bei der Bestimmung der Gesamtphosphorylase liegen die Werte der Inkubationslösung 3 (= Inkubationslösung 1 + 1 mM AMP) bei Herz- und Skelettmuskel meist deutlich höher als die der Inkubationslösung 5 (= Inkubationslösung 1 + 1 mM AMP + 0,15 M NaF + 0,5 M Na_2SO_4). Leberparenchym zeigt keine eindeutigen Unterschiede.

4. DISKUSSION

Über das Verhalten der Blutglucose unter ß-Rezeptoren-Blockade wird unterschiedlich berichtet: Hypoglykämische Werte unter Propranolol werden von verschiedenen Untersuchern angegeben (Abramson et al., 1966; Jenkins, 1967; Heim und Hull, 1967), wobei man direkt inhibitorische Mechanismen auf die Glukosemobilisation (Abramson et al., 1966; Kotler et al., 1966), eine Beeinflussung der Glukoneogenese und einen möglichen Effekt von Propranolol auf die Insulinfreisetzung diskutiert. So soll ein ß-adrenerger Agonismus das Pankreas zu einem Anstieg von Somatostatin, Glukagon und vor allem der Insulinsekretion stimulieren, ein Effekt, der durch Propranolol verhindert wird (Samols und Weir, 1979). Blockade der α-Rezeptoren mit Phentolamin hingegen erhöht die zirkulierende Insulinmenge, während ß-Rezeptoren-Blockade mit Propranolol sie erniedrigt (Robertson und Porte, 1973). In isolierten Langerhanszellen wird auch von einer dosisabhängigen Stimulierung bzw. Inhibierung der Insulinfreisetzung durch Propranolol berichtet (Northrop et al., 1973). Ebenso wurden Unterschiede zwischen exogen zugeführten und endogenen Katecholaminen nachgewiesen (Porte, 1969).

Eine Blutglucose im Normbereich weisen akut urämische, scheinoperierte und nicht operierte Kontrolltiere unter Nadolol auf (Bucher, 1982). Ebenso berichten Knick et al. (1979), daß unter Metipranolol Blutzucker, Urinzucker und Plasmainsulin nicht beeinflußt werden. Hyperglykämische Blutzuckerkonzentrationen werden von Best (1981) bei nüchternen, akut urämischen Ratten 60 Stunden nach Binephrektomie beobachtet. Ja sogar ein hyperosmolares, nicht ketotisches Coma diabeticum als Komplikation einer Propranololtherapie ist veröffentlicht (Podolsky, 1970; Podolsky und Pattavina, 1973).

Bei der vorliegenden Untersuchung zeigte die Blutglucosekonzentration α- bzw. ß-geblockter Tiere zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Dabei lagen sämtliche Werte mit Ausnahme derer, die bei einstündiger Vorbehandlung nur 1 Stunde gestreßt wurden, deutlich im hyperglykämischen Bereich (Tabelle 4). Dies läßt daran denken, daß die streßinduzierte Erhöhung des Blutzuckerspiegels andere Effekte, die durch adrenerge Rezeptorenblockade ausgelöst werden, nicht mehr evident werden läßt.

Laktat- und Pyruvatkonzentration im Blut (Tabelle 4) sind unter ß-Rezeptoren-Blockade mit Nadolol gegenüber der Kontrollgruppe jeweils leicht erhöht, Pyruvat steigt nach einstündiger Vorbehandlung mit der Streßdauer an.

Katecholamine, bei Streß freigesetzt, sollen vor allem über α-Rezeptoren die Glykogenolyse der Leber steigern, wohingegen ß-Rezeptoren nur eine geringe Bedeutung für die Glykogenolyse zukommen soll. So normalisiert der ß-Rezeptoren-Blocker Propranolol den katecholamin-bedingten Anstieg von cyclo-AMP in Rattenhepatozyten, ohne die Stimulierung der Glukoneogenese zu beeinflussen (Tolbert et al., 1973; Kneer et al., 1974; Exton, 1975). Auch zeigt das ß-Sympathomimetikum Isoproterenol in der Leber kaum eine Wirkung auf die Glukoneogenese, obwohl es effektiver als Adrenalin den cyclo-AMP-Spiegel erhöht (Exton et al., 1971; Tolbert et al., 1973; Kneer et al., 1974; Tolbert und Fain, 1974). Ebenso verhindert Propranolol den katecholamininduzierten cyclo-AMP-Anstieg, ohne Glykogenolyse, Glukoneogenese, Phosphorylaseaktivierung oder Glykogensynthetaseinaktivierung zu beeinflussen, während der α-Rezeptoren-Blocker Phenoxybenzamin den cyclo-AMP-Spiegel unverändert läßt, aber die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die Phosphorylase-Aktivierung und die Inaktivierung der Glykogensynthetase inhibiert (Hutson et al., 1976; Cherrington et al., 1976).

Hepatozyten von Ratten, die einem Hungerstreß ausgesetzt wurden, zeigten einen Anstieg der Aktivität der Glykogensynthetase I, die Aktivität der Phosphorylase hingegen war gering (Hutson et al., 1976; Hue et al., 1975). Dieses Phänomen beobachtete auch Best (1981) bei nüchternen, akut urämischen und scheinoperierten Tieren, wobei diese Effekte nach Gabe von Propranolol ausblieben. Auch Bucher (1982) konnte keine Beeinflussung der Phosphorylase a bzw. Glykogensynthetase I bei nüchternen, mit Nadolol behandelten, nicht operierten Kontrolltieren im Untersuchungszeitraum von 44 Stunden feststellen.

Die vorliegende Versuchsanordnung erbrachte, daß bei einstündiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß der Leber-Glykogengehalt der mit Nadolol behandelten Tiere signifikant höher war und sich analog die Aktivität der Phosphorylase (a- und a + b - Form) erniedrigt bzw. die der Glykogensynthetase (I- und D + I - Form) erhöht zeigten (Tabelle 3). Dieser Effekt war nach 5 Stunden Streß bereits deutlich geringer ausgeprägt, die Aktivität der Glykogensynthetase lag jetzt bereits über der der ß-geblockten Tiere. Nach 3 Tagen Vorbehandlung war sowohl nach 1 als auch nach 5 Stunden Streß weder beim Glykogen noch bei den aktiven Formen der Phosphorylase bzw. Glykogensynthetase ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Verabreicht man allerdings den α-Rezeptoren-Blocker Phenoxybenzamin, so erhält man eine deutlich geringere Aktivität der Phosphorylase (a- und a + b - Form) im Vergleich zur scheinbehandelten bzw. ß-Rezeptorenblockierten Gruppe, gleichfalls eine geringere Aktivität der Glykogensynthetase (I- und D + I - Form), jedoch keinen Unterschied im Glykogengehalt. Dies entspricht der Ansicht von Sherline et al. (1972), der für die Stimulierung der Glykogenolyse in der Leber zwei adrenerge Aktivierungsmechanismen diskutiert: Eine Stimulation läuft über ß-Rezeptoren ab, die über einen intrazellulären cyclo-AMP-Anstieg eine Proteinkinase aktivieren, die wiederum die inaktive Form der Phosphorylase-b-Kinase in die aktive Form umwandelt. Diese

phosphoryliert die inaktive Phosphorylase b zur aktiven Phosphorylase a, welche für die Glykogenolyse verantwortlich ist. Außerdem soll noch die direkte Aktivierung der Phosphorylase über α-Rezeptoren möglich sein, die cyclo-AMP nicht miteinbezieht. Die Untersuchung dieser Frage führte zu dem Ergebnis, daß es eine cyclo-AMP - unabhängige Aktivierung der Phosphorylase geben soll, wobei die Phosphorylase-Kinase hierbei direkt von Kalziumionen aktiviert wird (Hutson et al., 1976; Cherrington et al., 1976; Blackmore et al., 1978). Außerdem ist es gut vorstellbar, daß ein Kontrollmechanismus der Glykogenolyse mittels Inhibierung der Phosphorylase-Phosphatase vorhanden ist. Hörl et al. (1980 a) konnten durch Isolierung und Charakterisierung eines Protein-Glykogenkomplexes aus Skelettmuskulatur akut urämischer Ratten eine enge Korrelation zwischen der Glykogenkonzentration und der spezifischen Aktivität der Phosphorylase-Phosphatase darstellen, während dies für das antagonistische Enzym Phosphorylase-Kinase nicht möglich war.

Die hier vorliegenden Ergebnisse scheinen darauf hinzudeuten, daß der ß-Rezeptoren-Blocker Nadolol in der Frühphase des Streßes einen Glykogenabbau verhindern kann, wobei die Phosphorylase eine geringe und die Glykogensynthetase eine hohe Aktivität zeigen. "Streßgewohnte" Tiere hingegen zeigen nahezu keinen Unterschied mehr bei ß-Rezeptoren-Blockade. Hier bewirkt der α-Rezeptoren-Blocker Phenoxybenzamin eine deutliche Erniedrigung der Phosphorylase-Aktivität, ohne allerdings den Glykogengehalt beeinflussen zu können.

Skelettmuskulatur von Ratten nach akuter Urämie und operativem Streß, die unter dem Einfluß des ß-Rezeptorenblockers Nadolol steht, zeigt im Vergleich zu den nicht Nadolol- bzw. Propranolol-behandelten Tieren eine höhere spezifische Aktivität der Glykogensynthetase I im 20-Stunden-Intervall. Diese Wirkung ist bei Tieren, die operativem Streß ausgesetzt waren, nach 44 Stunden unverändert erhal-

ten, während ureterligierte bzw. binephrektomierte Ratten einen deutlichen Rückgang der Glykogensynthetase I aufweisen (Hörl et al. 1980 a, 1980 b; Bucher, 1982). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden: Nach einstündiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß findet man eine geringere Aktivität der Glykogensynthetase (I - und D + I - Form) in der ß-geblockten Gruppe, während sich zu den anderen Zeitpunkten kein eindeutiger Unterschied aufzeigen läßt (Tabelle 2).

Auch die hohe spezifische Aktivität der Phosphorylase a unter Nadolol (Bucher, 1982) konnte nicht bestätigt werden. Während sich nach einstündiger Vorbehandlung keine Unterschiede zwischen Kontroll- und ß-geblockten Tieren erkennen ließen, ist die Aktivität der Phosphorylase (a - und a + b - Form) unter Nadolol nach dreitägiger Vorbehandlung geringer (Tabelle 2).

Der anabole Effekt auf den Glykogenstoffwechsel der Skelettmuskulatur, der bei scheinoperierten Ratten unter 8-stündiger Propranololinjektion gesehen wurde (Hörl et al., 1980 a) - wobei die Isolierung eines intakten Proteinglykogenkomplexes gelang, was nach Ureterligatur bzw. Binephrektomie nicht möglich war -, konnte tendenziell bestätigt werden, da die Glykogenwerte unter Nadolol meist etwas höher lagen als unter NaCl, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2). Auch Best (1981) konnte unter Propranolol eine Abschwächung der Glykogendegradation 20 und 40 Stunden nach Binephrektomie und Scheinoperation beobachten, ohne eine sichere Beeinflussung der spezifischen Aktivitäten der auf- und abbauenden Enzyme angeben zu können. Die vorliegenden Ergebnisse weisen eine Erhöhung der Aktivität der Glykogensynthetase (I - und D + I - Form) unter NaCl, nicht jedoch unter Nadolol auf.

α-Rezeptoren-Blockade mit Phenoxybenzamin führte im Skelettmuskel zu einer deutlich niedrigeren Phosphorylase-Aktivität im Vergleich zu den Nadolol- bzw. NaCl-behandelten Gruppen, jedoch keiner einheitlichen Veränderung beim Glykogengehalt (Tabelle 2).

Die von Best (1981) angegebene, zum Teil drastische Erhöhung der Glykogenkonzentration am Herzen unter Propranolol konnte nach einstündiger Vorbehandlung mit Nadolol nicht, nach dreitägiger Vorbehandlung und 1 Stunde Streß tendenziell und nach 5 Stunden Streß signifikant nachgewiesen werden (Tabelle 1). In Übereinstimmung damit lag zu diesem Zeitpunkt auch die Aktivität der Phosphorylase (a - und a + b - Form) signifikant niedriger, während sich bei der Glykogensynthetase kein Unterschied erkennen läßt. Auch konnte eine Erhöhung des Glykogengehaltes, der Aktivität der Phosphorylase (a - und a + b - Form) mit der Streßdauer festgestellt werden, unabhängig von der injizierten Substanz und der Vorbehandlung. Bei der Glykogensynthetase ergab sich diese Steigerung der Aktivität nur bei einstündiger Vorbehandlung.

Bei der α-adrenergen Hemmung mit Phenoxybenzamin läßt sich nach dreitägiger Vorbehandlung und 5 Stunden Streß ein - nicht signifikant - höherer Glykogengehalt feststellen, der mit deutlich niedrigeren Aktivitäten von Phosphorylase (a - und a + b - Form) und Glykogensynthetase (I - und D + I - Form) verbunden ist (Tabelle 1) - möglicherweise eine Folge eines erheblich eingeschränkten Glykogen-turn-over. Von diesem Effekt, einer Normalisierung des Glykogen-turn-over wurde bereits unter den Bedingungen einer chronischen Urämie, allerdings mit Propranolol, berichtet (Hörl et al., 1978).

In manchen der untersuchten Organproben war die gemessene Phosphorylase-a-Aktivität so hoch oder gering höher als die

Gesamtaktivität des Enzyms. Ähnliches Verhalten zeigten einige Proben bei der Glykogensynthetase, wo die I - Form gering höher als die Gesamtaktivität (D + I - Form) war. Offensichtlich haben intrazelluläre Metabolite (z.B. AMP, Glukose-6-Phosphat) bereits zu einer maximalen Enzymaktivierung geführt.

Die Proteinkonzentrationen in den untersuchten Geweben nahmen mit der Streßdauer ab, signifikant jedoch nur bei dreitägiger Vorbehandlung mit Nadolol, im Skelettmuskel bereits auch schon nach einstündiger Vorbehandlung. Eine auffällig höhere Konzentration in der Skelettmuskulatur der Kontrollgruppe gegenüber den ß-geblockten Tieren ergab sich nur nach dreitägiger Vorbehandlung und 5 Stunden Streß. Zu diesem Zeitpunkt lag die Proteinkonzentration der α-Rezeptoren-geblockten Ratten ebenfalls signifikant über der der ß-Rezeptoren-geblockten.

Auch Herzmuskulatur und Leber zeigen eine geringfügig niedrigere Proteinkonzentration unter ß-Blockade im Vergleich zur Kontrollgruppe bzw. α-Blockade. Es zeichnet sich somit die Tendenz ab, daß ß-Blockade in der Lage sei, die streßinduzierte Proteinsynthese verhindern zu können, nicht jedoch den streßinduzierten Abbau der Proteine mit Zunahme der Streßdauer. Wie Schreiber et al. (1981) aufzeigen, führt afterload-Streß am Herzen, d.h. erhöhter Ausflußwiderstand, zu einer sofortigen Zunahme der Proteinsynthese in vitro (Schreiber et al., 1966; 1975; Kako und Minelle, 1969; Hjalmarson und Isaakson, 1972; Peterson und Lesch, 1972). Dies konnte ebenfalls für den arbeitenden Skelettmuskel gezeigt werden (Laurent und Millward, 1980). Die Ergebnisse von Versuchen in vivo sind allerdings nicht so eindeutig: So wird von erhöhtem ventrikulärem Protein oder Myosin-Synthese nach Aortenstenose (Gudbjarnason et al., 1966; Morkin et al., 1972), von herabgesetzter Synthese am 1. postoperativen Tag (Zimmer et al., 1972) und von gesteigerter

Synthese sogar in scheinoperierten Ratten berichtet (Moroz, 1967). Allerdings scheint es wahrscheinlich, daß ein verminderter Proteinabbau nicht zur Hypertrophie des Herzmuskels beiträgt (Morgan et al., 1980). Ebenso konnte kein vermehrter Proteinabbau am Skelettmuskel während der ersten beiden Tage festgestellt werden, erst nach 4 Tagen, als die Muskelmasse gewachsen war, war auch der Proteinabbau gesteigert (Laurent und Millward, 1980).

Von den myokardialen Proteinen (kontraktile Proteine, Strukturproteine, Zytochrome) ist bekannt, daß sie eine Halbwertszeit von 5 - 12 Tagen besitzen und daß der Herzmuskel im Vergleich zur Leber einen 3 - 10 x höheren Ribosomen- und messenger-RNS-Gehalt aufweist (Morgan et al., 1974). Weiterhin zeigten Jefferson et al. (1971), daß Insulin, Aminosäuren, Fettsäuren und Glukose für die Aufrechterhaltung einer normalen Herzmuskelproteinsynthese erforderlich sind. Ebenso inhibiert Hypoxie und Anoxie die myocardiale Proteinsynthese um 40 - 80 %, möglicherweise infolge Mangels an energiereichen Substraten. ß-Rezeptoren-Blocker sollten nun zu einer Verbesserung des Substratangebots und/oder zu einer Beeinflussung der Katecholaminfreisetzung auf Grund der Hypoxie führen. So inhibiert Nadolol die Hypoxie-induzierte Glykogenolyse des Herzmuskels nach Phosphatdepletion (Hörl et al., 1980 c).

Die vorliegenden Ergebnisse machen eine gesteigerte Proteinsynthese im Streß denkbar, die durch Energielieferung einer gesteigerten Glykogenolyse ermöglicht wird. Adrenerge ß-Blokkade bewirkt über eine verminderte Glykogenolyse eine verminderte Proteinsynthese. Diese Studie macht ferner deutlich, daß α- und ß-Rezeptoren in die Regulation des Glykogenstoffwechsels in Streß involviert sind.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Weibliche Wistar-Ratten wurden nach einstündiger oder dreitägiger Vorbehandlung mit Nadolol als ß-Rezeptoren-Blocker bzw. Phenoxybenzamin als α-Rezeptoren-blockierende Substanz 1 oder 5 Stunden einem Inaktivitätsstreß und fakultativ zusätzlichem Schmerzstreß ausgesetzt. Unmittelbar am Ende der Streßzeit wurden Skelettmuskel, Herz und Leber entnommen und der Glykogen-, Gesamtkohlenhydrat- und Proteingehalt sowie die Aktivitäten von Phosphorylase (a - und a + b - Form) und Glykogensynthetase (I - und D + I - Form) bestimmt. Im Blut wurde Glucose, Laktat, Pyruvat und α-Ketoglutarat gemessen.

Im Herzmuskel steigt der Glykogengehalt ebenso wie die Phosphorylase-Aktivität (a - und a + b - Form) mit der Streßdauer an. Nadolol-geblockte Tiere besitzen dagegen eine geringere Phosphorylase-Aktivität. Die Aktivität der Glykogensynthetase (D + I - Form) und deren aktive I - Form steigen nach 5-stündiger Streßdauer nur bei einstündiger Vorbehandlung unabhängig von der injizierten Substanz an.

Auch in der Skelettmuskulatur steigt die Phosphorylase-Aktivität (a - und a + b - Form) sowohl in der Kontroll- als auch in den ß-geblockten Gruppen mit der Streßdauer an, wobei eine ß-Blockade nach dreitägiger Vorbehandlung zu einem Aktivitätsabfall führt. Die gesamte Aktivität und die I - Form der Glykogensynthetase erhöhen sich nach dreitägiger Vorbehandlung unter NaCl-Injektion, nicht jedoch unter Nadolol.

Das Leberparenchym enthält nur nach einstündiger Vorbehandlung mit ß-Rezeptoren-Blockade mehr Glykogen. Gleichzeitig ist die Gesamtphosphorylase- und die Phosphorylase-a-Aktivität niedriger als unter NaCl-Injektion. Glykogensynthetase (I - bzw. D + I - Form) steigen bei der Kontrollgruppe

mit der Streßdauer an, unter Nadolol ergibt sich keine Änderung der Enzymaktivität.

Die Blutglucose weist keine signifikanten Veränderungen auf, auch die Serumlaktat-, -pyruvat- und α-Ketoglutarat-Spiegel zeigen sich unter ß-Blockade wenig beeinflußt.

Blockade der α-Rezeptoren bewirkt in den drei untersuchten Organen eine Erniedrigung der Gesamtphosphorylase-Aktivität und der aktiven a-Form sowohl gegenüber der Kontrolle als auch gegenüber den ß-geblockten Tieren.

ß-Blockade inhibiert die streßinduzierte Stimulierung der Proteinsynthese, nicht jedoch den streßinduzierten Proteinabbau, der sich bei längerdauerndem Streß vor allem an der Herzmuskulatur manifestiert. Offensichtlich erfolgt diese Inhibierung parallel zur Hemmung der Glykogenolyse.

6. TABELLEN

Legenden

Tabelle 1: Verhalten von Glykogen, Gesamtkohlenhydraten, Phosphorylase (a + b - und a - Form), Glykogensynthetase (D + I - und I - Form) und Protein im Herzmuskel
Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung der Mittelwerte.
Die Buchstaben bezeichnen signifikante Unterschiede nach folgendem Schlüssel:

	$p < 0{,}001$	0,01	0,05
Vergleich zwischen Kontroll-/Nadolol-Gruppe bzw. Kontr.-/Phenoxyb.-Gr.	A	B	C
Nadolol-/Phenoxyb.-Gr.	(A)	(B)	(C)
1 / 5 Stunden Streß	a	b	c

Tabelle 2: Verhalten von Glykogen, Gesamtkohlenhydraten, Phosphorylase (a + b - und a - Form), Glykogensynthetase (D + I - und I - Form) und Protein im Skelettmuskel (≙ Tabelle 1)

Tabelle 3: Verhalten von Glykogen, Gesamtkohlenhydraten, Phosphorylase (a + b - und a - Form), Glykogensynthetase (D + I - und I - Form) und Protein in der Leber (≙ Tabelle 1)

Tabelle 4: Verhalten von Blutglucose, Serumlaktat, -pyruvat und -α-Ketoglutarat (≙ Tabelle 1)

Tabelle 5: Einfluß unterschiedlicher Substrate auf die Phosphorylase-Aktivität
x (bzw. +) bezeichnet signifikante Unterschiede von mindestens $p < 0{,}05$ zwischen Lösung 1 und 2 (bzw. 1 und 4) oder Lösung 3 und 5.

Tabelle 1, Teil 1	1 Stunde Vorbehandlung 1 Stunde Streß		1 Stunde Vorbehandlung 5 Stunden Streß		3 Tage Vorbehandlung 1 Stunde Streß	
Herzmuskel	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	15,9 ± 1,68	15,7 ± 0,39	24,7 ± 3,34 c	24,9 ± 3,75 c	12,4 ± 1,80	16,3 ± 3,60
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	80,6 ± 7,70	57,5 ± 3,64 C	84,4 ± 11,8	83,3 ± 7,71 c	76,2 ± 16,1	64,2 ± 2,79
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	64,8 ± 7,00	41,8 ± 3,60 C	59,7 ± 9,52	58,4 ± 5,74	63,8 ± 15,5	47,9 ± 2,63
Phosphorylase a + b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	305 ± 11,0	310 ± 11,5	663 ± 58,0 a	512 ± 27,5 C a	857 ± 21,0	385 ± 31,1 A
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	143 ± 8,86	77,4 ± 5,14 A	149 ± 15,5	154 ± 7,72 a	191 ± 6,98	170 + 9,84
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	10,9 ± 1,60	6,37 ± 0,53 C	18,0 ± 2,55 c	12,9 ± 1,93 b	17,3 ± 2,61	20,7 ± 2,11
Glykogensynthes. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	6,60 ± 0,88	4,90 ± 0,93	15,1 ± 1,95 b	9,56 ± 1,46 C c	21,7 ± 2,27	16,0 ± 2,83
Protein mg/ml	20,8 ± 1,77	19,9 ± 0,68	20,4 ± 1,70	19,1 ± 0,68	21,0 ± 2,18	19,6 ± 0,38

Tabelle 1, Teil 2

Herzmuskel	3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inaktivitätsstreß			3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inakt.- und Schmerzstreß		
	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	22,8 ± 1,93 b	30,3 ± 2,45 C b	31,6 ± 5,89	22,3 ± 2,96	32,1 ± 3,18	28,0 ± 2,65
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	65,2 ± 4,50	71,6 ± 2,91	57,7 ± 5,25 (C)	57,2 ± 10,3	68,2 ± 3,29	56,2 ± 4,47
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	42,4 ± 4,00	41,3 ± 4,24	26,1 ± 3,81 (C) C	34,9 ± 3,99	36,1 ± 2,17	28,2 ± 2,70 (C)
Phosphorylase a+b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	893 ± 26,0	675 ± 87,0 C c	357 ± 10,4 (B) A	452 ± 20,7	395 ± 18,3	326 ± 13,4 (C) A
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	293 ± 12,5 a	226 ± 20,0 C c	139 ± 4,57 (B) A	193 ± 8,47	189 ± 9,60	126 ± 4,00 (A) A
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	26,4 ± 3,43	23,1 ± 3,46	9,60 ± 1,12 (B) A	13,2 ± 0,99	14,1 ± 1,32	13,3 ± 1,49
Glykogensynth. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	22,1 ± 4,31	15,7 ± 4,62	7,46 ± 1,15 B	6,99 ± 0,46	16,0 ± 1,66 A	8,03 ± 2,28 (C)
Protein mg/ml	21,8 ± 1,79	16,9 ± 0,76 C b	19,4 ± 0,34 (C)	16,1 ± 0,30	16,9 ± 0,19 C	17,7 ± 0,49 C

Tabelle 2, Teil 1	1 Stunde Vorbehandlung 1 Stunde Streß		1 Stunde Vorbehandlung 5 Stunden Streß		3 Tage Vorbehandlung 1 Stunde Streß	
Skelettmuskel	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	3,93 ± 1,81	5,80 ± 2,62	8,90 ± 1,55	11,3 ± 1,84	8,42 ± 1,30	7,72 ± 2,98
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	98,4 ± 17,0	68,4 ± 2,59	95,7 ± 12,9	86,1 ± 5,33 c	58,0 ± 5,73	62,2 ± 5,24
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	94,4 ± 16,5	62,6 ± 4,25	86,6 ± 14,3	74,7 ± 6,05	49,6 ± 5,97	54,4 ± 6,49
Phosphorylase a+b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	806 ± 59,6	829 ± 54,7	1503 ± 137 a	1247 ± 79,2 b	2000 ± 101	840 ± 74,3 A
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	190 ± 30,0	203 ± 31,6	638 ± 149 c	609 ± 85,3 b	702 ± 122	494 ± 105
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	17,4 ± 1,56	9,08 ± 1,47 B	13,2 ± 1,67	15,4 ± 3,51	17,7 ± 2,90	19,3 ± 4,48
Glykogensynth. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	17,1 ± 2,88	7,45 ± 2,26 C	12,8 ± 2,25	15,2 ± 4,01	18,8 ± 3,04	19,6 ± 4,60
Protein mg/ml	19,1 ± 1,90	19,5 ± 0,20	17,1 ± 0,46	15,8 ± 0,61 a	20,6 ± 2,07	18,0 ± 0,47

Tabelle 2, Teil 2

Skelettmuskel	3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inaktivitätsstreß			3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inakt.- + Schmerzstreß		
	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	5,80 ± 2,58	8,46 ± 2,62	17,5 ± 2,44 (C) B	6,09 ± 1,20	18,3 ± 2,55 B	3,52 ± 1,13 (A)
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	94,1 ± 5,94 b	69,1 ± 3,13 B	74,7 ± 6,33 C	58,4 ± 4,99	68,2 ± 2,01	46,1 ± 3,31 (A)
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	88,3 ± 6,82	60,7 ± 1,99 B	57,2 ± 7,47 C	52,3 ± 5,11	49,9 ± 3,21	42,6 ± 2,50
Phosphorylase a+b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	2371 ± 91,0 c	1510 ± 120 A a	893 ± 63,1 (B) A	1147 ± 54,3	999 ± 27,0 C	758 ± 28,2 (A) A
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	1873 ± 231 b	520 ± 70,2 A	165 ± 11,5 (A) A	212 ± 19,9	187 ± 3,69	165 ± 13,9 A
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	34,5 ± 6,35 c	19,2 ± 4,41	22,6 ± 0,74	23,9 ± 0,87	22,6 ± 1,07	23,4 ± 1,73
Glykogensynth. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	36,2 ± 6,22 c	18,8 ± 4,45 C	21,7 ± 1,27 C	21,8 ± 0,84	23,3 ± 1,39	21,6 ± 1,64
Protein mg/ml	16,3 ± 0,59	15,0 ± 0,76 b	17,5 ± 0,82 (C)	17,0 ± 0,38	14,7 ± 0,35 B	16,4 ± 0,34 (B)

Tabelle 3, Teil 1	1 Stunde Vorbehandlung 1 Stunde Streß		1 Stunde Vorbehandlung 5 Stunden Streß		3 Tage Vorbehandlung 1 Stunde Streß	
Leber	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	23,5 ± 6,11	76,9 ± 8,17 A	25,9 ± 6,73	46,5 ± 5,68 C c	48,7 ± 8,94	37,2 ± 4,08
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	57,2 ± 3,50	95,1 ± 4,83 A	67,1 ± 9,05	107 ± 16,4	83,1 ± 11,7	71,2 ± 6,09
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	33,6 ± 4,81	18,2 ± 5,62 C	41,2 ± 4,90	60,5 ± 11,7	34,4 ± 5,77	33,9 ± 7,15
Phosphorylase a+b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	94,4 ± 7,72	38,7 ± 3,44 A	63,9 ± 3,88 b	46,0 ± 2,02 H	80,4 ± 9,88	51,6 ± 6,82 C
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	70,1 ± 10,5	40,2 ± 3,99 C	53,7 ± 4,33	49,9 ± 2,63 c	62,6 ± 2,00	53,2 ± 4,98
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	0,97 ± 0,34	2,41 ± 0,39 C	2,12 ± 0,27 c	1,40 ± 0,21 c	1,18 ± 0,33	1,65 ± 0,19
Glykogensynth. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	0,72 ± 0,25	1,19 ± 0,18	1,70 ± 0,21 c	1,06 ± 0,18 C	1,09 ± 0,32	1,40 ± 0,15
Protein mg/ml	41,4 ± 2,24	40,0 ± 1,31	40,2 ± 2,67	32,2 ± 4,23	42,2 ± 3,48	42,3 ± 1,30

Tabelle 3, Teil 2

Leber	3 Tage Vorbehandlung, 5 Stunden Inaktivitätsstreß			3 Tage Vorbehandlung, 5 Stunden Inakt.- + Schmerzstreß		
	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.
Glykogen $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	18,6 ± 5,18 c	27,8 ± 11,6	19,2 ± 4,42	18,4 ± 3,57	13,9 ± 2,03	14,5 ± 2,96
Gesamtkohlenhydr. $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	54,3 ± 4,14 c	69,9 ± 7,80	48,0 ± 5,01 (C)	58,4 ± 3,44	51,1 ± 2,87	59,7 ± 3,07
Nicht-Glykogen-KH $\frac{\mu g}{mg\ Prot.}$	35,7 ± 4,22	42,2 ± 8,67	28,7 ± 6,02	40,0 ± 3,84	37,2 ± 3,52	45,2 ± 3,46
Phosphorylase a+b $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	74,6 ± 5,43	83,7 ± 9,23 c	35,0 ± 2,37 (A) A	50,3 ± 3,34	42,3 ± 0,26 C	30,1 ± 2,75 (B) A
Phosphorylase a $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	90,2 ± 4,29 a	95,3 ± 9,43 b	35,1 ± 2,12 (A) A	42,6 ± 1,61	45,4 ± 1,10	27,9 ± 2,02 (A) A
Glykogensynth. D+I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	2,98 ± 0,58 c	1,60 ± 0,37	1,19 ± 0,10 C	1,60 ± 0,19	2,39 ± 0,22 C	1,93 ± 0,32
Glykogensynth. I $\frac{nMol}{mg\ Prot. \times min}$	2,50 ± 0,57	1,18 ± 0,26	0,88 ± 0,07 C	1,30 ± 0,16	2,18 ± 0,24 C	1,41 ± 0,25
Protein mg/ml	36,0 ± 2,47	32,5 ± 2,00 b	46,4 ± 2,45 (B) C	43,0 ± 1,47	40,0 ± 0,91	45,8 ± 3,39

Tabelle 4, Teil 1	1 Stunde Vorbehandlung 1 Stunde Streß		1 Stunde Vorbehandlung 5 Stunden Streß		3 Tage Vorbehandlung 1 Stunde Streß	
Blut	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Glucose mg/dl	84,8 ± 7,51	86,8 ± 10,1	108 ± 9,14	112 ± 5,18	138 ± 6,57	134 ± 6,00
Laktat nMol/ml	109 ± 8,03	127 ± 14,6	94,5 ± 5,88	129 ± 9,80 C	102 ± 7,92	113 ± 9,99
Pyruvat nMol/ml	55,9 ± 3,14	75,7 ± 4,82 B	68,0 ± 6,29	86,3 ± 10,0	65,6 ± 6,90	72,8 ± 10,6
α-Ketoglutarat nMol/ml	38,5 ± 7,57	18,7 ± 6,08	20,6 ± 2,64 c	34,7 ± 11,3	24,6 ± 2,23	19,5 ± 4,39

Tabelle 4, Teil 2	3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inaktivitätsstreß			3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Inakt.- + Schmerzstreß		
Blut	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.	NaCl	Nadolol	Phenoxyb.
Glucose mg/dl	114 ± 9,59	113 ± 6,04 c	127 ± 2,86	109 ± 6,84	134 ± 12,7	102 ± 7,59
Laktat nMol/ml	113 ± 9,84	145 ± 22,0	120 ± 12,6	91,9 ± 10,9	108 ± 6,55	136 ± 15,0 C
Pyruvat nMol/ml	66,0 ± 6,00	72,9 ± 6,21	81,8 ± 14,0	50,1 ± 5,23	50,0 ± 7,42	76,6 ± 5,45 (C) B
α-Ketoglutarat nMol/ml	32,7 ± 3,18	26,7 ± 4,00	35,3 ± 6,20	57,8 ± 7,78	59,4 ± 3,72	31,4 ± 5,03 (B) C

Organ	Ink.-Lösg.	1 Stunde Vorbehandlung 1 Stunde Streß		1 Stunde Vorbehandlung 5 Stunden Streß	
		NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Herzmuskel	1	143 ± 8,86	77,4 ± 5,14	149 ± 15,5 x	154 ± 7,72 x
	2	157 ± 12,9	75,6 ± 3,98	107 ± 7,47	221 ± 24,6
	3	305 ± 11,0 x	310 ± 11,5 x	663 ± 58,0 x	512 ± 27,5 x
	4	147 ± 20,2	73,3 ± 3,83	141 ± 8,61	156 ± 15,1
	5	259 ± 11,2	271 ± 7,27	401 ± 23,9	422 ± 24,1
Skelettmuskel	1	190 ± 30,0	203 ± 31,6	638 ± 149	609 ± 85,3
	2	224 ± 37,2	222 ± 21,8	478 ± 91,4	548 ± 63,7
	3	806 ± 59,6	829 ± 54,7	1503 ± 137 x	1247 ± 79,2
	4	199 ± 25,8	199 ± 24,5	516 ± 74,3	464 ± 44,5
	5	681 ± 54,3	808 ± 46,9	1128 ± 73,9	1047 ± 46,9
Leber	1	70,1 ± 10,5	40,2 ± 3,99 x	53,7 ± 4,33	49,9 ± 2,63 +
	2	76,1 ± 5,76	24,1 ± 3,08	45,2 ± 8,41	60,7 ± 8,04
	3	94,4 ± 7,72	38,7 ± 3,44 x	63,9 ± 3,88	46,0 ± 2,02 x
	4	45,5 ± 4,69	30,4 ± 3,77	45,3 ± 3,30	41,6 ± 1,82
	5	58,5 ± 5,67	41,1 ± 4,12	58,7 ± 3,20	54,6 ± 3,23

Tabelle 5, Teil 1 Vergleich der Inkubationslösungen zur Phosphorylasebestimmung

Organ	Ink.-Lösg.	3 Tage Vorbehandlung 1 Stunde Streß		3 Tage Vorbehandlung 5 Stunden Streß	
		NaCl	Nadolol	NaCl	Nadolol
Herzmuskel	1	191 ± 6,98	170 ± 9,84 +	293 ± 12,5 x	226 ± 20,0
	2	192 ± 5,02	161 ± 3,46	339 ± 11,4	189 ± 20,1
	3	857 ± 21,0 x	385 ± 31,1	893 ± 26,0 x	675 ± 87,0
	4	225 ± 16,5	213 ± 14,2	245 ± 21,6	210 ± 20,5
	5	564 ± 20,7	441 ± 20,1	731 ± 16,0	554 ± 77,2
Skelettmuskel	1	702 ± 122	494 ± 105	1873 ± 231 +	520 ± 70,2
	2	539 ± 72,7	470 ± 92,3	1360 ± 151	429 ± 46,9
	3	2000 ± 101 x	840 ± 74,3	2371 ± 91,0 x	1510 ± 120
	4	755 ± 112	536 ± 87,8	1165 ± 108	469 ± 36,0
	5	1388 ± 21,9	1065 ± 95,9	1920 ± 96,3	1364 ± 72,7
Leber	1	62,6 ± 2,00	53,2 ± 4,98	90,2 ± 4,29 +	95,3 ± 9,43
	2	56,7 ± 1,85	43,7 ± 2,98	87,1 ± 3,08	76,1 ± 7,10
	3	80,4 ± 9,88 x	51,6 ± 6,82	74,6 ± 5,43	83,7 ± 9,23
	4	57,8 ± 2,66	59,7 ± 4,94	46,2 ± 3,02	73,3 ± 5,47
	5	57,5 ± 2,51	60,4 ± 3,92	86,3 ± 5,96	86,6 ± 6,90

Tabelle 5, Teil 2 Vergleich der Inkubationslösungen zur Phosphorylasebestimmung

Herrn Professor Dr.med. A. Heidland danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr.med. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr.med. Dr.rer.nat. W. Hörl für seine unermüdliche Bereitschaft, mich bei der praktischen und theoretischen Bearbeitung zu unterstützen.

Mein herzlicher Dank gilt Frau I. Henneberger, Frau M. Röder und Frau G. Stöcker für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Arbeiten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abramson, E.A.; Arky, R.A.; Woeber, K.A.:
Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia
Lancet ii: 1386 (1966)

2. Ahlquist, R.P.:
A study on the adrenotropic receptors
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)

3. Bergmeyer, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr., 3. Auflage 1974, Bd. II

4. Best, H.:
Einfluß von Propranolol und Somatostatin auf den Glykogenstoffwechsel bei akuter Urämie und operativem Stress
Doktorarbeit Universität Würzburg, 1981

5. Blackmore, P.F.; Brumley, F.T.; Marks J.L.; Exton, J.H.:
Studies on α-adrenergic activation of hepatic glucose output
J. Biol. Chem. 253, 4851 (1978)

6. Bucher, M.:
Einfluß von Nadolol auf Glykogenstoffwechsel, Lipolyse und Proteingehalt in verschiedenen Organen bei akuter Urämie und operativem Stress
Doktorarbeit Universität Würzburg, 1982

7. Chapler, C.K.:
Effects of propranolol and epinephrine infusion on glycogenolysis in dog skeletal muscle in situ
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 471 (1972)

8. Cherrington, A.D.; Assimacopoulos, F.D.; Harper, S.C.; Corbin, J.D.; Park, C.R.; Exton, J.H.:
Studies on the α-adrenergic activation of hepatic glucose output
J. Biol. Chem. 251, 5209 (1976)

9. Dobson, J.G. Jr.; Mayer, S.E.:
Mechanisms of activation of cardiac glycogen phosphorylase in ischemia and anoxia
Circ. Res. 33, 412 (1973)

10. Drummond, G.I.; Harwood, J.P.; Powell, C.A.:
Studies on the activation of phosphorylase in skeletal muscle by contraction and by epinephrine
J. Biol. Chem. 244, 4235 (1969)

11. Exton, J.H.; Robison, G.A.; Sutherland, E.W.; Park, C.R.:
Studies on the role of adenosine 3.5-monophosphate in the hepatic actions of glucagon and catecholamines
J. Biol. Chem. 246, 6166 (1971)

12. Exton, J.H.:
Reexamination of the role of cyclic AMP in the hepatic actions of epinephrine
Fed. Proc. 34, 693 (1975)

13. Frishman, W.:
Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 9. Nadolol: A new long-acting beta-adrenoceptor blocking drug
American Heart Journal 99, 124 (1980)

14. Gorski, J.:
Exercise-induced changes of reactivity of different types of muscle on glycogenolytic effect of adrenaline
Pflügers Arch. 373, 1 (1978)

15. Gross, S.R.; Bromwell, K.; Baanante, I.V.:
Comparison of the mechanism of isoproterenol-stimulated glycogenolysis in skeletal muscle of normal and phosphorylase kinase deficient mice (I strain)
J. Pharmacol. Exp. Ther. 205, 732 (1978)

16. Gross, S.R.; Mayer, S.E.; Longshore, M.A.:
Stimulation of glycogenolysis by beta adrenergic agonists in skeletal muscle of mice with the phosphorylase kinase deficiency mutation (I strain)
J. Pharmacol. Exp. Ther. 198, 526 (1976)

17. Gudbjarnason, S.; Telerman, M.; Bing, R.J.:
Protein metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure
Am. J. Physiol. 206, 294 (1966)

18. Hammermeister, K.E.; Yunis, A.A.; Krebs, E.G.:
Studies on phosphorylase activation in the heart
J. Biol. Chem. 240, 986 (1965)

19. Heel, R.C.; Brogden, G.E.; Pakes, G.E.; Speight, T.M.; Avery, G.S.:
Nadolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris
Drugs 20, 1 (1980)

20. Heim, T.; Hull, D.:
Propranolol and hypoglycaemia
Lancet i: 396 (1967)

21. Hjarmarson, A.; Isaksson, O.:
In vitro workload and rat heart metabolism
1. Effect on protein synthesis
Acta Physiol. Scand. 86, 126 (1972)

22. Hörl, W.H.; Sperling, J.; Heidland, A.:
Enhanced glycogen turnover in skeletal muscle of uremic rats - cause of uncontrolled actomyosin ATPase?
Am. J. Clin. Nutr. 31, 1861 (1978)

23. Hörl, W.H.; Stepinski, J.; Heidland, A.:
Carbohydrate metabolism and uremia - mechanisms for glycogenolysis and gluconeogenesis
Klin. Wochenschr. 58, 1051 (1980a)

24. Hörl, W.H.; Heidland, A.:
Glycogen metabolism in muscle in uremia
Am. J. Clin. Nutr. 33, 1461 (1980b)

25. Hörl, W.H.; Kreusser, W.; Heidland, A.; Ritz, E.:
Abnormalities of glycogen metabolism in cardiomyopathy of phosphorous depletion.
In: Massry, S.G.; Ritz, E.; John, H. (ed): Phosphate and minerals in health and disease p 343 (1980c)

26. Hue, L.; Bontemps, F.; Hers, H.-G.:
The effect of glucose and of potassium on the interconversion of the two forms of glycogen phosphorylase and of glycogen synthetase in isolated rat liver preparations
Biochem. J. 152, 105 (1975)

27. Hutson, F.J.; Brumley, F.T.; Assimacopoulos, F.D.; Harper, S.C.; Exton, J.H.:
Studies on the α-adrenergic activation of hepatic glucose output
J. Biol. Chem. 251, 5200 (1976)

28. Jefferson, L.; Wolper, E.; Giger, K.; Morgan, H.:
Regulation of protein synthesis in heart muscle.
III. Effect of anoxia on protein synthesis
J. Biol. Chem. 246, 2171 (1971)

29. Jenkins, D.J.A.:
Propranolol and hypoglycaemia
Lancet i: 164 (1967)

30. Kako, K.J.; Minelli, R.:
Regulation of leucine incorporation into cardiac protein by workloads
Experientia 25, 34 (1969)

31. Killilea, S.D.; Brandt, H.; Lee, E.Y.C.; Whelan, W.J.:
Evidence for the coordinate control of activity of liver glycogen synthase and phosphorylase by a single protein phosphatase
J. Biol. Chem. 251, 2563 (1976)

32. Kneer, N.M.; Bosch, A.L.; Clark, M.G.; Lardy, H.A.:
Glucose inhibition of epinephrine stimulation of hepatic gluconeogenesis by blockade of the alpha-receptor function
Proc. Nat. Acad. Sci.U.S.A. 71, 4523 (1974)

33. Knick, B.; Thomas, L.; Vollmar, J.; Bauer, G.:
Der Einfluß von Metipranolol auf den Kohlenhydratstoffwechsel
Med. Klinik 74, 313 (1979)

34. Kotler, M.N.; Berman, L.; Rubenstein, A.H.:
Hypoglycaemia precipitated by propranolol
Lancet ii: 1389 (1966)

35. Larner, J.:
Mechanisms of regulation of glycogen syntheses and degradation
Circ. Res. 38, Supp. I 2 (1976)

36. Laurent, G.J.; Millward, D.J.:
Protein turnover during skeletal muscle hypertrophy
Fed. Proc. 39, 42 (1980)

37. Lowry, O.H.; Rosebrough, N.J.; Farr, A.L.; Randall, R.J.:
Protein measurements with the folin phenol reagent
J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)

38. Lydtin, H.; Lohmüller, G.:
Beta-Receptoren-Blocker
Aesopus Verlag, Lugano und München (1977)

39. Mayer, S.E.:
Effect of catecholamines on cardiac metabolism
Circ. Res. 34/35, Supp. III 129 (1974)

40. Mayer, S.E.; Moran, N.C.; Fain, J.:
The effect of adrenergic blocking agents on some metabolic actions of catecholamines
J. Pharmacol. 134, 18 (1961)

41. Mommaerts, W.F.H.M.:
Current problems in myocardial metabolism
Circ. Res. 34/35, Supp. III 2 (1974)

42. Montgomery, R.:
Determination of glycogen
Arch. Biochem. Biophys. 67, 378 (1957)

43. Moran, N.C.; Perkins, M.E.:
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroanalogue of isoproterenol
J. Pharmacol. Exp. Ther. 124, 223 (1958)

44. Morgan, H.; Rannels, E.; Kao, R.:
Factors controlling protein turnover in heart muscle
Circ. Res. 34/35, Supp. III 22 (1974)

45. Morgan, H.E.; Chua, B.H.; Fuller, E.O.; Siehl, D.:
Regulation of protein synthesis and degradation during in vivo cardiac work
Am. J. Physiol. 238, 431 (1980)

46. Morkin, E.; Kimata, S.; Skillman, J.J.:
Myosin synthesis and degradation during development of cardiac hypertrophy
Circ. Res. 30, 690 (1972)

47. Moroz, L.A.:
Protein synthetic activity of heart microsomes and ribosomes during left ventricular hypertrophy in rabbits
Circ. Res. 21, 449 (1967)

48. Newton, N.E.; Hornbrook, K.R.:
Effects of adrenergic agents on carbohydrate metabolism of rat liver: Activities of adenyl cyclase and glycogen phosphorylase
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 479 (1972)

49. Nickerson, M., Collier, B.:
Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them
In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by Goodman, L.S., Gilman, A., MacMillan Publishing, New York (1975)

50. Northrop, G.; Ryan, W.G.; Schwartz, T.B.:
Propranolol-induced insulin release in isolated rat islets of Langerhans
Diabetes 22, 91 (1973)

51. Penpargkul, S.; Scheuer, J.:
Regulation of glycogen metabolism in acute uremic hearts
Metabolism 23, 631 (1974)

52. Peterson, M.B.; Lesch, M.:
Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development
Circ. Res. 31, 317 (1972)

53. Podolsky, S.:
A possible role of propranolol in recurrent non-ketotic hyperosmolar diabetic coma
Diabetes 19, 398 (1970)

54. Podolsky, S.; Pattavina, C.G.:
Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: A complication of propranolol therapy
Metabolism 22, 685 (1973)

55. Porte, D.:
Sympathetic regulation of insulin secretion
Arch. Intern. Med. 123, 252 (1969)

56. Posner, J.B.; Stern, R.; Krebs, E.G.:
Effects of electrical stimulation and epinephrine on muscle phosphorylase, phosphorylase b kinase, and adenosine 3',5'-phosphate
J. Biol. Chem. 240, 982 (1965)

57. Robertson, R.P.; Porte, D.:
Adrenergic modulation of basal insulin secretion in man
Diabetes 22, 1 (1973)

58. Rovetto, M.J.; Whitmer, J.T.; Neely, J.R.:
Comparison of the effects of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilization in isolated working rat hearts
Circ. Res. 32, 699 (1973)

59. Samols, E.; Weir, G.C.:
Adrenergic modulation of pancreatic A, B and D cells. Alpha-adrenergic suppression and ß-adrenergic stimulation of somatostatin secretion, alpha-adrenergic stimulation of glucagon in the perfused dog pancreas
J. Clin. Invest. 63, 230 (1970)

60. Schlender, K.K.; Wei, S.H.; Villar-Palasi, C.:
UDP-Glucose: Glycogen ∝-4-Glucosyltransferase I Kinase activity of purified muscle protein kinase
Biochim. Biophys. Acta 191, 272 (1969)

61. Schreiber, S.S.; Oratz, M.; Rothschild, M.A.:
Protein synthesis in the overloaded mammalian heart
Am. J. Physiol. 211, 314 (1966)

62. Schreiber, S.S.; Rothschild, M.A.; Evans, C.; Reff, F.; Oratz, M.:
The effect of pressure or flow stress on right ventricular protein synthesis in the face of constant and restricted coronary perfusion
J. Clin. Invest. 55, 1 (1975)

63. Schreiber, S.S.; Evans, C.D.; Oratz, M.; Rothschild, M.A.:
Protein synthesis and degradation in cardiac stress
Circ. Res. 48, 601 (1981)

64. Segel, L.D.; Chung, A.; Mason, D.T.; Amsterdam, E.A.:
Cardiac glycogen in Long-Evans rats: diurnal pattern and response to exercise
Am. J. Physiol. 229, 398 (1975)

65. Sembrowich, W.L.; Ianuzzo, C.D.; Saubert IV, C.W.; Shepherd, R.E.; Gollnick, P.D.:
Substrate mobilization during prolonged exercise in 6-Hydroxydopamine treated rats
Pflügers Arch. 349, 57 (1974)

66. Sherline, P.; Lynch, A.; Glinsmann, W.H.:
Cyclic AMP and adrenergic receptor control of rat liver glycogen metabolism
Endocrinology 91, 680 (1972)

67. Sobel, B.E.; Mayer, S.E.:
Cyclic Adenosine Monophosphate and cardiac contractility
Circ. Res. 32, 407 (1973)

68. Soderling, T.R.; Hickenbottom, J.P.; Reimann, E.M.; Hunkeler, F.L.; Walsh, D.A.; Krebs, E.G.:
Inactivation of glycogen synthetase and activation of phosphorylase kinase by muscle adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinases
J. Biol. Chem. 245, 6317 (1970)

69. Stalmans, W.; Hers, H.-G.:
The stimulation of liver phosphorylase b by AMP, fluoride and sulfate
Eur. J. Biochem. 54, 341 (1975)

70. Stull, J.T.; Mayer, S.E.:
Regulation of phosphorylase activation in skeletal muscle in vivo
J. Biol. Chem. 246, 5716 (1971)

71. Thomas, J.A.; Schlender, K.K.; Larner, J.:
A rapid filter paper assay for UDP glucose-glycogen glucosyltransferase, including an improved biosynthesis of UDP-^{14}C-glucose
Anal. Biochem. 25, 486 (1968)

72. Tolbert, M.E.M.; Butcher, F.R.; Fain, J.N.:
Lack of correlation between catecholamine effects on cyclic adenosine 3.5-monophosphate and gluconeogenesis in isolated rat liver cells
J. Biol. Chem. 248, 5686 (1973)

73. Tolbert, M.E.M.; Fain, J.N.:
Studies on the regulation of gluconeogenesis in isolated rat liver cells by epinephrine and glucagon
J. Biol. Chem. 249, 1162 (1974)

74. Williams, B.J.; Mayer, S.E.:
Hormonal effects on glycogen metabolism in the rat heart in situ
Mol. Pharmacol. 2, 454 (1966)

75. Zimmer, H.; Steinkopff, G.; Gerlach, E.:
Changes in protein synthesis in the hypertrophying rat heart
Pflügers Arch. 336, 311 (1972)

Lebenslauf

Name	Karl-Heinz Wilhelm Oberst
Geburtstag	27. Juni 1955
Geburtsort	Schweinfurt
Eltern	Paul Oberst Helene Oberst, geb. Endres

1961 - 1965	Volksschule in Schweinfurt (Ludwigschule)
1965 - 1974	Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Schweinfurt (Alexander-von-Humboldt-Gymnasium)
1974 - 1975	Zivildienst beim Bayer. Roten Kreuz in Schweinfurt
1975 - 1982	Studium der Medizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Karl-Heinz Oberst

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80